

**Darstellung von Aminoquinolin-Derivaten
mit potentieller Malaria-Wirksamkeit und Bestimmung
einiger pharmakokinetisch relevanter,
physikochemischer Parameter**

von

Armin Wolff

aus

Oberwüsteglersdorf/Schlesien

1973 № 250

**Darstellung von Aminoquinolin-Derivaten
mit potentieller Malaria-Wirksamkeit und Bestimmung
einiger pharmakokinetisch relevanter,
physikochemischer Parameter**

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt
von
Armin Wolff
aus
Oberwüstegiersdorf/Schlesien

Als Dissertation genehmigt
von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 16. Mai 1973

Dekan : Universitätsprofessor Dr. W. Heumann

Berichterstatter : Universitätsdozent Dr. P. Nickel

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1970 bis September 1972 im Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Universitätsdozent Dr. P. N i c k e l, danke ich herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit, seine fördernde Unterstützung und das mir stets entgegengebrachte Verständnis.

Für die Ermöglichung und Unterstützung dieser Arbeit danke ich auch Herrn Professor Dr. O. D a n n,

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Zusammenfassung	1
<u>Theoretischer Teil</u>	
1. <u>Ausgangspunkt und Zielsetzung für die Synthese neuer Aminochinoline mit potentieller Malaria-Wirksamkeit</u>	3
1.1. Einleitung	4
1.2. Theorie über die Wirkungsweise der 6-Aminochinoline ...	5
1.3. 5-Aminochinoline	7
1.4. 6-Aminochinoline mit Halogen im Pyridinteil	9
1.5. 6-Aminocarboxystyryl	12
1.6. 7-Aminochinoline	12
2. <u>Bestimmung von pharmakokinetisch relevanten Parametern der untersuchten Verbindungen</u>	15
2.1. pK _a -Werte und Verteilungskoeffizienten	15
2.1.1. Allgemeines	15
2.1.2. Ergebnisse und Diskussion	16
2.2. Oxydierbarkeit und biologische Wirkung	21
2.2.1. Zusammenfassung und Diskussion bisheriger Ansätze	21
2.2.2. Voraussetzungen für ein physikalisch-chemisches Modell für in vivo-Oxydation	26
2.2.3. Ergebnisse und Diskussion	28
2.2.4. Begrenzungen der Aussagefähigkeit des entwickelten Modells	29
2.2.5. Mögliche weitere Untersuchungen	30
3. <u>Abschließende Diskussion</u>	31
Abbildung 1	4
Abbildung 2	18

Abbildung 3	22
Abbildung 4	27
Tabelle 1	6
Tabelle 2	8
Tabelle 3	10
Tabelle 4	13
Tabelle 5	24

Chemisch-theoretischer Teil

1.	<u>Basisch alkylierte 5-Aminochinoline</u>	33
1.1.	Ausgangsprodukte	33
1.1.1.	Substituierte Aniline	33
1.1.2.	2-Methyl-acetessigester	34
1.2.	Enamine und 4-Hydroxy-chinoline	36
1.3.	4-Chlor-chinoline	39
1.4.	Austausch des Chlors in 4-Chlor-chinolen	39
1.4.1.	Austausch gegen Wasserstoff	39
1.4.2.	Austausch gegen die Methoxygruppe	40
1.4.3.	Austausch gegen Dialkylaminogruppen	41
1.5.	2,4-Dimethyl-chinoline	41
1.6.	5-Nitrochinoline	42
1.7.	5-Aminochinoline	43
1.8.	Basische Alkylierung von Aminochinolen	43
2.	<u>Basisch alkylierte 6- und 7-Aminochinoline</u>	45
2.1.	In 2-, 3- und 4-Stellung halogenierte 6-Amino- chinoline	45
2.2.	2-Hydroxy-chinoline	48
2.3.	7-Aminochinoline mit 3-Alkoxy- und 3-Amino- substituenten	49
2.3.1.	Möglichkeiten zur Darstellung von 3-Methoxy- chinolen	49

2.3.1.1.	Kondensation von 2-Methoxy-1,3-dicarbonyl- verbindungen mit Anilinen	49
2.3.1.2.	Austausch von Brom in 3-Brom-2,4-dihydroxy- chinolin	52
2.3.1.3.	Oxydation von 6-Nitro-chinolin-N-oxiden	53
2.3.1.4.	Pfitzinger -Reaktion von Isatinen mit α -Halogen- ketonen	54
2.3.1.5.	Ringerweiterung von Isatinen mit Diazomethan	56
2.3.1.6.	Nitrierung von 3,5,8-Trimethoxy-chinolinen, Reduktion und basische Alkylierung	56
2.3.2.	3-Amino-5,8-dimethoxy-chinoline	58
2.3.2.1.	aus Nitromalonaldehyd	
2.3.2.2.	aus 3-Nitro-pentan-2,4-dion	61
3.	<u>Strukturbeweise für die Stellung der Nitrogruppe bei den neu dargestellten Nitrochinolinen</u>	63
3.1.	Bestimmung der Basizität in Acetonitril	63
3.2.	Bestimmung der pK_a -Werte	66
3.2.1.	Potentiometrische Bestimmung	66
3.2.2.	Spektralphotometrische Bestimmung der pK_a -Werte ..	68
3.2.3.	Spektralphotometrische Bestimmungen der Verteilungskoeffizienten	69
3.3.	NMR - Spektren	70
3.3.1.	Ort der Bromierung in (53)	70
3.3.2.	Ort der Nitrierung	70
4.	<u>Oxydation von basisch alkylierten Aminochinolinen</u> ...	74
4.1.	Verfahren	74
4.2.	Auswertung und Diskussion	74
4.3.	Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit vom pH ..	77
4.4.	Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit von der Temperatur	79
4.5.	Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit vom pK_a ..	81

Formelschema 1	34
Formelschema 2	34
Formelschema 3	34
Formelschema 4	37
Formelschema 5	46
Formelschema 6	50
Formelschema 7	60
Abbildung 5	67
Abbildung 6	75
Abbildung 7	75
Abbildung 8	82
Tabelle 6	64
Tabelle 7	65
Tabelle 8	71
Tabelle 9	71
Tabelle 10	73

Experimenteller Teil

1.	Allgemeine Angaben	84
2.	<u>Ausgangsprodukte</u>	89
	2,4-Dihydroxy-azobenzol (5)	89
	2,4-Dimethoxy-azobenzol (7)	90
	2,4-Dimethoxy-nitrobenzol (3)	90
	2,4-Dimethoxy-anilin-hydrochlorid (4)	91
3.	<u>Kondensation von substituierten Anilinen mit</u>	
	<u>1,3-Dicarbonylverbindungen</u>	92
	3-(2,4-Dimethoxyanilino)-crotonsäure-äthylester (22)	92
	3-(2,4-Dimethoxyanilino)-2-methyl-crotonsäure- äthylester (23)	93

3-(2,4-Dichloranilino)-crotonsäure-äthylester (21)	93
2-Chlor-3-(2,5-dimethoxyanilino)-crotonsäure-äthylester (62)	94
2-Nitro-3-(2,5-dimethoxy-phenylimino)-propionaldehyd (112)	94
2-Nitro-3-(4-acetamino-2,5-dimethoxy-anilino)-propionaldehyd (113)	95
4.1. <u>Ringschluß zu 2,4-Dimethylchinolinen</u>	95
6,8-Dichlor-2,4-dimethyl-chinolin (32)	95
6,8-Dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (31)	96
Ausbeutebestimmung durch Direktauswertung von Dünnschichtchromatogrammen	97
4.2. <u>Ringschluß zu 4-Hydroxy-chinolinen</u>	100
4-Hydroxy-6,8-dimethoxy-chinaldin (27)	100
4-Hydroxy-6,8-dimethoxy-2,3-dimethyl-chinolin (28)	100
6,8-Dichlor-4-hydroxy-chinaldin (26)	101
3-Chlor-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-chinaldin (67)	101
4.3. <u>Ringschluß zu 3-Hydroxy-chinolin-4-carbonsäuren</u>	102
3-Hydroxy-5,8-dimethoxy-chinaldin-4-carbonsäure (80) ...	102
3-Hydroxy-5,8-dimethoxy-chinaldin (88)	104
5.1. <u>Halogenierung in 3-Stellung von 2,4-Dihydroxy-chinolinen</u> ..	105
3-Brom-2,4-dihydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin (53)	105
5.2. <u>Einführung von Chlor in 2- und 4-Stellung</u>	105
4-Chlor-6,8-dimethoxy-chinaldin (29)	105
4-Chlor-6,8-dimethoxy-2,3-dimethyl-chinolin (30)	106
2,4-Dichlor-5,8-dimethoxy-chinolin (58)	107
2,4-Dichlor-3-brom-5,8-dimethoxy-chinolin (59)	107
3,4-Dichlor-5,8-dimethoxy-chinaldin (70)	108

6. 1.	<u>Austausch von Chlor gegen Methoxy in 2- und</u>	
	<u>4-Chlor-chinolin</u>	109
	4, 6, 8-Trimethoxy-chinaldin (34)	109
	6, 8-Dichlor-4-methoxy-chinaldin (33)	110
	3, 5, 8-Trimethoxy-chinaldin (94)	111
	3-Brom-2, 4, 5, 8-tetramethoxy-chinolin (64)	111
6. 2.	<u>Austausch von Chlor gegen die Morpholinogruppe</u>	112
	4-Morpholino-6, 8-dimethoxy-chinaldin (37)	112
6. 3.	<u>Austausch von Chlor gegen Wasserstoff</u>	113
	6, 8-Dimethoxy-chinaldin (35)	113
	6, 8-Dimethoxy-2, 3-dimethyl-chinolin (36)	114
7. 1.	<u>Nitrochinoline durch Ringschluß</u>	114
	3-Nitro-5, 8-dimethoxy-chinolin (115)	114
7. 2.	<u>Nitrierung von Chinolinen</u>	115
	6, 8-Dichlor-5-nitro-2, 4-dimethyl-chinolin (38)	115
	6, 8-Dichlor-5-nitro-4-methoxy-chinaldin (39)	116
	5-Nitro-6, 8-dimethoxy-chinaldin (41)	116
	5-Nitro-6, 8-dimethoxy-2, 3-dimethyl-chinolin (42)	117
	5-Nitro-6, 8-dimethoxy-2, 4-dimethyl-chinolin (44)	118
	5-Nitro-4, 6, 8-trimethoxy-chinaldin (40)	119
	5-Nitro-4-morpholino-6, 8-dimethoxy-chinaldin (43)	120
	6-Nitro-5, 8-dimethoxy-4-methyl-carbostyryl (68c)	120
	3-Brom-6-nitro-2, 4, 5, 8-tetramethoxy-chinolin (68b)	121
	2, 4-Dichlor-6-nitro-5, 8-dimethoxy-chinolin (68a)	122
	3, 4-Dichlor-6-nitro-5, 8-dimethoxy-chinaldin (68e)	122
	7-Nitro-3-acetamino-5, 8-dimethoxy-chinolin (119)	123
	7-Nitro-3, 5, 8-trimethoxy-chinaldin (101)	124

8.	<u>Aminochinoline</u>	124
	3-Amino-5,8-dimethoxy-chinolin (117)	124
	3-Acetamino-5,8-dimethoxy-chinolin (118)	125
	6,8-Dichlor-5-amino-2,4-dimethyl-chinolin (45)	125
	5-Amino-6,8-dimethoxy-chinaldin (48a)	126
	5-Amino-6,8-dimethoxy-2,3-dimethyl-chinolin (48c)	127
	5-Amino-6,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (48b)	128
	5-Amino-4,6,8-trimethoxy-chinaldin (48c)	128
	5-Amino-4-morpholino-6,8-dimethoxy-chinaldin (48e)	129
	6-Amino-5,8-dimethoxy-4-methyl-carbostyryl (71c)	130
	3-Brom-6-amino-2,4,5,8-tetramethoxy-chinolin (71b)	130
	2,4-Dichlor-6-amino-5,8-dimethoxy-chinolin (71a)	131
	3,4-Dichlor-6-amino-5,8-dimethoxy-chinaldin (71e)	132
	7-Amino-3-acetamino-5,8-dimethoxy-chinolin (121)	133
	7-Amino-3,5,8-trimethoxy-chinaldin (102)	133
	3,7-Diamino-5,8-dimethoxy-chinolin (122)	134
9.	<u>Basische Alkylierung von Aminochinolinen</u>	135
	Methode 1 :	
	5-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-6,8-dimethoxy- chinaldin (50a)	135
	Methode 2 :	
	5-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-4-morpholino- 6,8-dimethoxy-chinaldin (50e)	136
	Methode 3 :	
	3-Amino-7-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8- dimethoxy-chinolin (124)	137
	Tabelle 11	138
	6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-2-hydroxy-5,8- dimethoxy-chinolin (72c)	140

10.	<u>4,7-Dimethoxy-isatine</u>	141
	4,7-Dimethoxy-isatin (76)	141
	5-Nitro-4,7-dimethoxy-isatin (79)	142
11.	<u>8-Methoxy-2,4-dimethyl-5,6-chinolinchinon</u>	143
Literaturverzeichnis		144
Lebenslauf		159

ooOoo

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die Synthese von sieben 5-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-chinolinen mit potentieller Malariawirksamkeit beschrieben, die in 6- und 8-Stellung mit Methoxy oder Chlor, in 3-Stellung mit H oder Methyl bzw. in 4-Stellung mit H, Methyl, Methoxy oder Morpholin substituiert sind, ferner die Synthese von 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-4-methyl-carbostyryl und vier 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinolinen, die in 2-, 3- und 4-Stellung mit Chlor oder Brom substituiert sind.

Bei der Nitrierung von 3-Acetylamino-5,8-dimethoxy-chinolin bzw. 3,5,8-Trimethoxy-chinaldin erhielt man ausschließlich die entsprechenden 7-Nitro-5,8-dimethoxy-chinoline, die zu den in 3-Stellung amino-, acetylamino- oder methoxy-substituierten 7-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinolinen bzw. zu dem 3,7-Bis-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinolin umgesetzt wurden. 3-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinolin war aus 3-Amino-5,8-dimethoxy-chinolin erhältlich.

Die Struktur der Nitroprodukte wurde aus den Halbneutralisationspotentialen, den Kernresonanzspektren sowie den pK_a -Werten des aromatischen Stickstoffs der basisch alkylierten Aminochinoline abgeleitet.

Als pharmakokinetisch relevante Parameter wurden die pK_a -Werte des aromatischen und des Chinolin-Stickstoffs und die Verteilungskoeffizienten Oktanol/Wasser bestimmt, sowie die chemische Oxydierbarkeit der basisch alkylierten Verbindungen mit Kaliumhexacyanoferrat-(III) in Abhängigkeit von pH, Temperatur und pK_a untersucht und der Zusammen-

hang dieser Parameter mit der biologischen Wirkung diskutiert.

Die Oxydationsgeschwindigkeiten der gegen Plasmodien wirksamen Aminochinolinderivate liegen in einem relativ engen Bereich.

THEORETISCHER TEIL

1. Ausgangspunkt und Zielsetzung für die Synthese neuer Aminoquinoline mit potentieller Malaria- Wirksamkeit

1.1. Einleitung

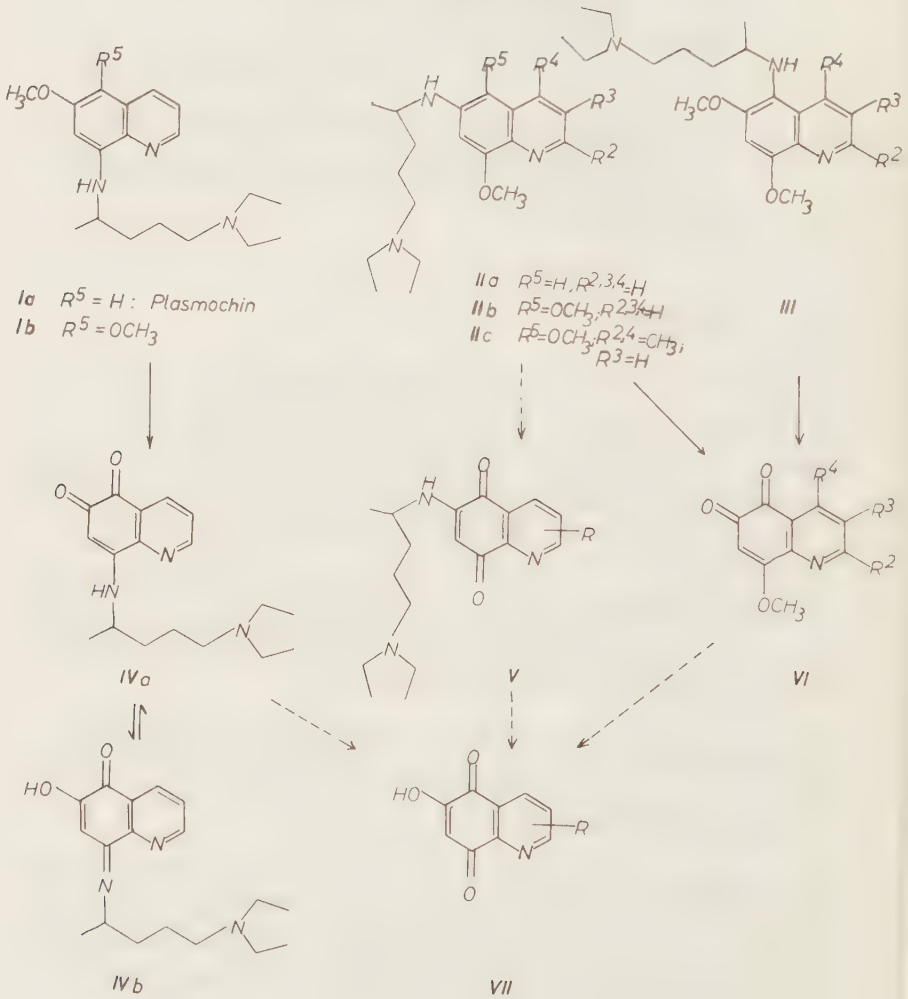
Trotz des umfangreichen Malaria-Ausrottungsprogramms, das die Weltgesundheitsorganisation, WHO, ausgearbeitet hat, und das in den betroffenen Staaten verschieden weit durchgeführt worden ist ¹⁶⁴⁾, ist die Malaria die bedeutendste menschliche Infektionskrankheit ¹⁰⁵⁾ geblieben, von der 1969 noch etwa 1 Milliarde Menschen betroffen oder bedroht waren ¹⁶⁶⁾.

Äußere Verhältnisse führten in zahlreichen Ländern zu einer Verschlechterung der Situation. Außerdem mehren sich Berichte über therapieresistente, menschenpathogene Plasmodienstämme ^{147, 133, 162, 59, 127, 172)}.

Darum ist trotz der sehr wirksamen, in die Therapie eingeführten Mittel ^{43, 61, 66, 142, 143)} die Suche nach neuen malariawirksamen Substanzen nicht eingestellt worden ^{86, 47)}.

Als Therapeutika behaupteten sich in der Reihe der 4-Aminoquinoline das Chloroquine, 4-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-7-chlor-chinolin ⁶⁾, als Schizontozid und Prophylaktikum ¹¹⁶⁾, und in der Reihe der 8-Aminoquinoline das Plasmochin ^R, 8-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-6-methoxy-chinolin ^{152, 150, 114)}, und das Primaquine, 8-(4-Amino-1-methyl-butylamino)-6-methoxy-chinolin ^{45c)}, als Gametozide und Rezidivprophylaktika ¹⁴⁷⁾.

Abbildung 1



1.2. Theorie über die Wirkungsweise der 6-Aminochinoline

Auch 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinoline (II in Abb. 1) besitzen eine hohe Wirksamkeit gegen Plasmodien^{149, 117, 48)}, zu denen auch die Erreger der menschlichen Malaria zählen^{22, 57, 129, 144)}. Die Bearbeitung dieser Stoffklasse geht auf Arbeiten von F. Schönhöfer¹⁴⁹⁾ zurück. Dieser beobachtete, daß nur unter Derivaten von 4-, 6- und 8-Aminochinolinen gegen Plasmodien wirksame Verbindungen gefunden wurden. Dies veranlaßte ihn zu der Hypothese, daß für die Wirkung Metaboliten von Chinonstruktur verantwortlich sein könnten (Schönhöfer'sche Chinonhypothese).

Für die 4-Aminochinoline trifft diese Vermutung nicht zu, wie die Aufklärung des Metabolismus von Chloroquine zeigte¹¹⁰⁾. Bei den 8-Aminochinolinen konnte R.C. Elderfield dagegen das Chinon IVa⁴¹⁾ als Metabolit von Ia isolieren^{45b, 62)}. IVa zeigte (in bisher nicht wiederholten Versuchen) in vitro eine hohe Wirksamkeit gegen Plasmodien, welche diejenige von Ia um das 1000 fache übertraf, so daß IVa als wirksamer Metabolit von I angesehen wird. Aus Ib^{45a)} sollte IV noch leichter entstehen können. Ib ist in der Tat gegen Plasmodien etwas besser wirksam als Ia und gleichzeitig besser verträglich¹⁷⁰⁾ (Tab. 1). Diese Unterschiede führten jedoch nicht zur Einführung von Ib in die Therapie.

Die 6-Aminochinoline IIa und IIb sind Isomere von Ia und Ib, wobei die Substituenten in 6- und 8-Stellung ausgetauscht sind. IIa zeigt im Gegensatz zu Ia nur eine sehr geringe Wirksamkeit gegen Plasmodien¹⁴⁹⁾, IIb ist dagegen etwa gleich gut wirksam wie Ib und mehr als 100 mal so wirksam wie IIa¹⁵⁰⁾.

Auch bei den 6-Aminochinolinen wurde gezeigt, daß ein Metabolit für die Wirksamkeit verantwortlich sein muß^{115, 126)}.

Tabelle 1

Substituenteneinflüsse auf die Wirksamkeit von basisch alkylierten Aminochinolinen gegen Plasmodien



SN	R, (R', R'') in Stellung	zusätzliche Substituenten	MTD	METD mg/kg	TI +)	Q	geprüft an P. ... 170)
11532	2	-	72	1	-	0,08	loph.
4296	3-R'	-	-	-	-	< 0,8	cath.
6732	4	-	-	-	-	4	cath.
11528	5	-	-	-	-	0,3	loph.
						0,2	gall.
11529	6	-	40	1	-	0,3	loph.
						0,6	
11530	7	-	72	72	1,0	0,04	loph.
11531	8	-	-	-	-	6	loph.
						30	loph.
359	Chinin	-	449	16	28,0	1,0	loph.
1032	Cinchonin	-	445	28	16,0	0,6	loph.
15293	Cinchonin	2'-OH	-	-	-	0,1	loph.
7618	Chloroquine	-	30	1	30,0	15	gall., , loph.
10568	Chloroquine	2-OH	-	-	-	0,15	cath., , loph.
3115	8-R'	6-OCH ₃	-	-	-	0,4	gall.
12250	8-R'	6-OCH ₃ -2-OH-	-	-	-	< 0,8	loph.
971	Plasmochin	-	10	5	2,0	30	gall., , loph.
8233	Plasmochin	5-OCH ₃	7	0,4	17,5	200	loph.
						40	gall.
13457	8-R'	-	10	3,9	2,5	4	-
12009	8-R'	4-OCH ₃	50	7,8	6,4	2	-
3114	8-R''	6-OCH ₃	7,2	4	1,8	4	-
15312	8-R''	6-OCH ₃ -4-CH ₃	80	4	20	4	-

+) geprüft an P. gall.

MTD = Maximal tolerierte Dosis

METD = Minimal effektive therapeutische Dosis

TI = Therapeutischer Index = $\frac{MTD}{METD}$

Q = Chininindex = $\frac{METD \text{ (Chinin)}}{METD \text{ (Substanz X)}}$

i = unwirksam

lit. 20)

Analog der Oxydation von I zu IV sollte aus II das p-Chinon V entstehen können. Die Synthese einer solchen Verbindung wurde beschrieben (132, 135), über ihre Wirksamkeit ist jedoch nichts bekannt. Bisher konnte V noch nicht als Metabolit von II nachgewiesen werden. Dagegen wies H. Paulus¹²⁶⁾ das o-Chinon VI im Harn von Mäusen nach, die mit 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5, 8-dimethoxy-2, 4-dimethyl-chinolin (IIc) behandelt worden waren.

1.3. 5-Aminochinoline

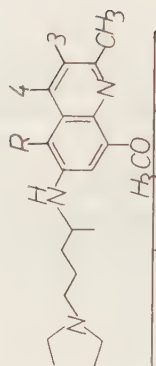
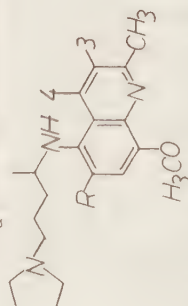
VI sollte auch durch Oxydation von 5-Aminochinolinen¹⁰⁶⁾ der Struktur III entstehen können, die ebenfalls Isomere von Ib sind, wobei die Substituenten in 5- und 8-Stellung ausgetauscht sind. Sollte VI ein wirksamer Metabolit von II sein, dann sollte auch III eine Wirksamkeit gegen Plasmodien zeigen.

Bei F. Wiselogle¹⁷⁰⁾ ist für 5-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-chinolin (SN 11.528 in Tab. 1) eine etwa gleich gute Wirksamkeit gegen *P. fophurae* angegeben wie für 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-chinolin (SN 11.529). (In Tab. 1 finden sich außerdem die Wirksamkeiten der Chinoline, deren basische Seitenkette sich in den übrigen Positionen des Chinolins rings befindet). Da sowohl bei den 6- als auch bei den 8-Aminochinolinen die Einführung von Methoxygruppen in 5- und 8- bzw. 5- und 6- zu einer sehr hohen Steigerung der Wirksamkeit auf das 100 fache und mehr führten, war nicht auszuschließen, daß auch bei 5-Aminochinolinen Methoxygruppen in 6- und 8- zu einer Wirksamkeitssteigerung führen könnten.

Bei den 8-Aminochinolinen genügte eine Methoxygruppe in 6 Stellung, bei den 6-Aminochinolinen waren dagegen zwei Methoxygruppen in 5

Tabelle 2

pK_a -Werte, Verteilungskoeffizienten und Π -Werte von basisch alkylierten 5-Aminochinolinen und analogen basisch alkylierten 6-Aminochinolinen



Verb.	3	4	R	pK_a N 1	a) c) N 5	b) k	d) k bei $pH > 12$	log k	$\overline{\log k}$	$\Pi =$ $\Delta \log k$	Verb.	pK_a N 1	a) b) N 6	k
50a	H	H	OCH ₃	5,9 5,55	- 3,0	0,1 0,3 0,8	300 325 330	2,478 2,512 2,519	2,503	0	VIII	5,65 -	- 0,65	0,27 0,72 1,8
50c	CH ₃	H	OCH ₃	6,1 5,75	- 3,05	0,06 0,27 0,9	200 360 380	2,315 2,557 2,581	2,484	0,019	IX	5,90 -	- 0,70	0,8 2,5 7,0
50b	H	CH ₃	OCH ₃	6,65 6,45	- 2,35	0,77 2,6 6,7	480 380 320	2,632 2,580 2,506	2,589	0,086	II c 117)	6,45 -	- 0,70	0,7 2,5 8,8
50f	H	CH ₃	H	6,8 6,6	- -	0,28 1,0 3,5	185 155 175	2,268 2,191 2,243	2,234	-0,269	X 69)	7,1 -	- -	0,3 1,2 4,8
50d	H	OCH ₃	OCH ₃	7,3 7,1	5,0 4,85	0 0,07 0,32	- 210 230	- 2,323 2,362	2,343	-0,160	XI 12)	7,15 -	- -	0 0,08 0,34
50e	H	N 	OCH ₃	6,15 6,65	- 2,8	0,02 0,07 0,21	69 82 89	1,840 1,914 1,950	1,901	-0,602	XII 136)	- -	- -	- -

a - d) siehe S.10

und 8- für eine hohe Wirksamkeit erforderlich.

Diese Überlegungen führten zur Synthese von basisch alkylierten 5-Amino-6,8-dimethoxy- (bzw. 8-methoxy)-chinolinen. In 2-, 3- und 4-Stellung von III wurden solche Substituenten eingeführt, die bei II zu einer Erhöhung der Verträglichkeit (Maus i.p.) ohne Herabsetzung der Wirksamkeit im Vergleich zu IIa geführt hatten ^{51, 53)}. Dies waren Methylgruppen in 2-, 3- und 4-Stellung und Methoxy- und Morpholino- in 4-Stellung. Die gleichen Einflüsse von Methyl- und Methoxysubstituenten traten auch bei den 8-Aminochinolinen auf (vgl. Verbindungen 13.457 und 12.009 bzw. 3.114 und 15.312 in Tab. 1) ^{30, 170)}.

Die 4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino- Seitenkette hatte sich sowohl bei den 8-Aminochinolinen ^{30, 170)} als auch bei den 6-Aminochinolinen ¹⁵¹⁾ als günstig erwiesen.

Die synthetisierten und biologisch geprüften 5-Aminochinolone III sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Diese Verbindungen wurden von Dr. E. Fink nach dem von E. Fink und W. Kretschmar ⁵²⁾ beschriebenen Verfahren auf ihre Wirksamkeit gegen P. vinckei an der Maus geprüft durch einmalige i.p.-Injektion der MTD. Keine dieser Verbindungen zeigte eine Wirksamkeit.

1.4. 6-Aminochinolone mit Halogen im Pyridinteil

Aus den Untersuchungen von P. Nickel ¹¹⁷⁾, H. Barnickel ¹²⁾, L. Preißinger ¹³⁶⁾, R. Zimmermann ¹⁷⁴⁾ und H.-R. Seidel ¹⁵⁴⁾ zusammen mit E. Fink geht hervor, daß in basisch alkylierten 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinolinen die Substituenten in 2-, 3- und 4-Stellung stark variiert werden können, ohne daß die Wirksamkeit

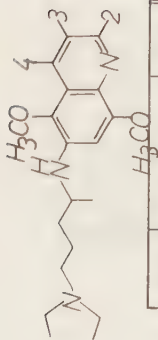


Tabelle 3

pK_a-Werte und Verteilungskoeffizienten von basisch alkylierten, im Heterocyclus halogenierten 6-Aminochinolinen und den analogen halogenfreien 6-Amino-chinolinen.

Verb.	2	3	4	pK _a		N 1		pK _a		N 6		b)	Verb.	117)	2	3	4	pK _a	a)	b)
												k								k
72e	CH ₃	Cl	Cl	Cl		3,75 3,33					+ 0,07	-	XV		CH ₃	H	Cl	-		-
72d	Cl	Cl	CH ₃			3,15 1,98					- 2,09	25 50 100	XIV		Cl	H	CH ₃	3,05		-
72a	Cl	H	Cl			3,20 1,66					- 2,04	7,8 15 29	XIII		H	H	H	5,5 -		0,38 0,88 2,10
72b	OCH ₃	Br	OCH ₃			3,35 2,67					-	18 35 67	XVII		OCH ₃	H	OCH ₃	4,45		0,11 0,27 0,63
72c	OH	H	CH ₃			3,45 2,97					-	0,02 0,05 0,12	(73)		OCH ₃	H	CH ₃	4,0 -		1,1 2,65 6,3
													XVI		H	H	CH ₃	5,95 -		0,98 2,6 6,6

- a) obere Zeile : pK titrimetrisch
untere Zeile: pK spektralphotometrisch
- b) Verteilungskoeffizient k (n-Octanol/Wasser) bei pH 6,6
7,0
7,4
- c) pK_a der endständigen tertiären Aminogruppe: 10,0
120)
- d) (S. 8) berechnete Werte

verlorengeht.

Nur die Einführung von Chlor in 2- (XIV in Tab. 3) oder 4-Stellung (XV in Tab. 3) führte zu einem fast völligen Verlust der Wirksamkeit ⁺⁾ . Dieser Befund war überraschend gewesen, da bei malariewirksamen 4-Aminochinolininen ^{30, 87, 170)} , Acridinen ^{87, 108, 109)} und 4-(2-Dialkyl-amino-1-hydroxy-alkyl)-chinolininen ^{30, 170)} Chlor in verschiedenen Positionen zu einer starken Erhöhung der Wirksamkeit gegen Plasmodien führte.

Da die 6-Aminochinoline in ihrer Wirkung gegen Plasmodien den 8-Aminochinolininen nahe stehen, wäre ein Vergleich der Verbindungen der Tab. 3 mit entsprechend halogensubstituierten 8-Aminochinolininen aufschlußreich. Solche sind jedoch in den Sammelwerken von F. W i s e l o g l e ¹⁷⁰⁾ und G. R. C o a t n e y ³⁰⁾ nicht beschrieben.

Halogensubstituierte 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinoline wurden bisher nicht näher untersucht, da das Interesse dem Auffinden hochwirksamer Verbindungen galt. Substituenten, die zu einer Herabsetzung der Wirksamkeit führen, sind jedoch von theoretischem Interesse. Besonders interessant wäre eine Serie von Verbindungen mit 6-Amino-5,8-dimethoxy - Struktur, in der ein Übergang von hoher Wirksamkeit zur Unwirksamkeit beobachtet werden kann, um abzuschätzen, inwieweit zwischen den physikalisch-chemischen Parametern dieser Verbindungen und deren biologischer Wirkung eine Korrelation besteht.

Deshalb wurden die in Tab. 3 aufgeführten 2,3-, 3,4- und 2,4-Dichlor-5,8-dimethoxy-chinoline (72d), (72e) und (72a) sowie das 3-Brom-2,4,5,8-tetramethoxy-chinolin (72b) hergestellt. Nur letztere Verbin-

+) Möglicherweise sind diese Verbindungen völlig unwirksam. Die äußerst geringe Wirksamkeit könnte auch durch einen geringen Gehalt an den entsprechenden hochwirksamen, enthalogenierten Verbindungen XVI und VIII hervorgerufen sein. Da bei der Herstellung eine Reduktion erfolgt, ist eine teilweise Enthalogenerung nicht völlig auszuschließen.

derung zeigte bei der von Dr. E. F i n k durchgeführten Prüfung eine Wirksamkeit gegen *P. vinckei*, die erwartungsgemäß wesentlich geringer war als die der bromfreien Verbindung XVII ¹¹⁷).

1. 5. 6-Amino-carbostyryl

Ein Hauptmetabolit des Cinchonins ist 2'-Hydroxy-cinchonin ¹⁶⁸). Durch diese Hydroxylierung wird die Malariawirksamkeit erheblich geringer (Tab. 1). Noch ausgeprägter ist der Wirksamkeitsverlust durch Einführung einer Hydroxygruppe in Chloroquine, SN 7618 (vgl. SN 10568 in Tab. 1), in Plasmochin ⁴) und in die dem Plasmochin homologe Verbindung SN 3115 (vgl. SN 12250).

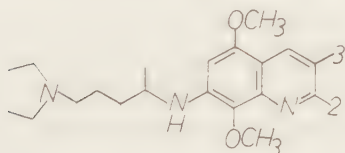
Um den Einfluß einer 2-Hydroxygruppe auf die biologische Aktivität von 6-Aminochinolinen zu untersuchen, wurde das basisch alkylierte 6-Amino-2-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin (72c) dargestellt, das in vivo aus der entsprechenden, gut wirksamen 2-Methoxy-Verbindung (73) entstehen könnte oder aus der ebenfalls wirksamen Verbindung XVI, die eine freie 2-Stellung hat.

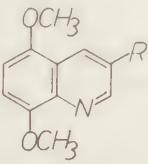
1. 6. 7-Aminochinoline

Bei der Variation der Substituenten in IIb (S. 9) bewirkten Alkyl-, Alkoxy- und Dialkylaminogruppen in 2- oder 4-Stellung eine Steigerung der Verträglichkeit (Maus i.p.), ohne daß die Wirksamkeit gegen *P. vinckei* wesentlich beeinflußt wurde. Eine Variation der Substituenten in 2- und 4-Stellung ist chemisch leicht durchführbar, in 3-Stellung sind dagegen nur Alkylreste leicht einzuführen. Deshalb wurde der Einfluß von Alkoxy- und Dialkylaminogruppen in 3-Stellung bisher nicht untersucht.

Tabelle 4

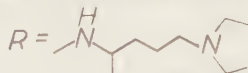
pK_a -Werte und Verteilungskoeffizienten von basisch alkylierten 7-Amino-5,8-dimethoxy-chinolinen und des basisch alkylierten 3-Amino-5,8-dimethoxy-chinolins.



Verb.	2	3	pK_a von		k (n-Octanol/Wasser)		
			N 1 a)	N 7 b)	bei pH 6,6	7,0	7,4
(103)	CH_3	OCH_3	6,03	-0,15	1,6	3,8	9,2
(124)	H	NH_2	6,03	-	0,08	0,18	0,43
(125)	H	$NHCOCH_3$	5,53	-1,45	0,19	0,45	1,05
(126)	H	R	5,97	-	-	-	0,032
XVIII ¹²⁾	H	H	6,91	-1,77	-	-	-
XIX ¹²⁾	CH_3	H	-	-1,25	-	-	-
(123)			4,87	-	0,9	2,4	6,3

a) pK titrimetrisch

b) pK spektralphotometrisch



Eigene Versuche, 3-Methoxy- und 3-Acetamino- Derivate von IIb herzustellen, schlugen fehl, da die Nitrierung, womit üblicherweise die N-Funktion in 6-Stellung eingeführt wird, in 7-Stellung erfolgte. Die sich daraus ergebenden, ursprünglich nicht geplanten, basisch alkylierten 7-Aminochinoline der Tab. 4 waren - wie nach den Arbeiten von H. B a r n i c k e l ¹²⁾ und H. -R. S e i d e l ¹⁵⁴⁾ zu erwarten war - gegen P. vinckeii unwirksam, ebenso das aus einer Zwischenstufe hergestellte basisch alkylierte 3-Amino-5,8-dimethoxy-chinolin (123). Auffällig war die hohe Toxizität der 3,7-bisalkylierten Verbindung (126). Eine ähnlich hohe Unverträglichkeit war bei 6,8-bisalkylierten Verbindungen ¹⁵⁴⁾ nicht beobachtet worden.

2. Bestimmung von pharmakokinetisch relevanten Parametern der untersuchten Verbindungen

2.1. pK_a - Werte und Verteilungskoeffizienten

2.1.1. Allgemeines

Viele Arzneistoffe enthalten basische Gruppen, wodurch deren pharmakokinetisches Verhalten entscheidend beeinflusst wird ²⁾. In Abhängigkeit vom pK_a - Wert der Verbindung und dem pH-Wert des Kompartiments im Organismus kommt es zu einem Gleichgewicht zwischen der protonierten und der nicht protonierten Form. In der Regel kann nur die freie Base gut durch Membranen diffundieren ⁴⁰⁾. Zusammenhänge zwischen dem pK_a und der biologischen Wirkung einer Verbindungsklasse sind jedoch nur selten. Einen direkten Zusammenhang zwischen pK_a und antibakterieller Wirkung hat z. B. A. A l b e r t ²⁾ an einer großen Serie von Acridinen feststellen können, bei denen offensichtlich nur den protonierten Molekülen eine antibakterielle Wirkung zukommt.

Auch bei den vom Chinolin abgeleiteten Malariamitteln, die alle starke Basen sind, sollten die pK_a -Werte einen bestimmenden Einfluß auf die Wirkung haben. Von I. L. I r v i n et al. ^{76,77,78)} wurde deshalb die mögliche Wechselwirkung einiger Verbindungen mit sauren Zellbestandteilen wie Nukleinsäuren, Nukleoproteiden und Nukleotiden untersucht. F. E. H a h n et al. ⁶³⁾ nahmen an, daß die Wirksamkeit von Chloroquine durch Anlagerung an die Phosphatgruppen der doppelsträngigen DNS bedingt sei, wodurch deren Biosynthese gehemmt werde. Nach W. P e t e r s ¹²⁷⁾ soll Chloroquine den pH-Wert der Nahrungsvakuole von Plasmodien stark erhöhen, wodurch der Zellmetabolismus gestört wird. Auch ein Eingriff in die Atmungskette (Coenzym Q) wird diskutiert ¹³²⁾.

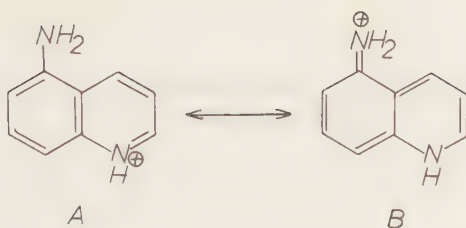
Systematische Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen pK_a und biologischer Wirksamkeit liegen jedoch für 4- und 8-Aminochinoline nicht vor. Bei 6-Aminochinolinen scheint die Basizität einen deutlichen Einfluß auf die Aktivität zu haben (120).

2.1.2. Ergebnisse und Diskussion

Die in dieser Arbeit beschriebenen Chinoline besitzen alle drei Stickstoffatome. Von diesen hat die endständige Diäthylaminogruppe der Seitenkette einen pK_a -Wert von 10,0, d.h. sie ist im physiologischen pH-Bereich stets völlig protoniert. Die aromatische sekundäre Aminogruppe der Seitenkette ist so schwach basisch, daß sie bei physiologischen pH-Werten praktisch nicht protoniert ist. Dagegen weist der Ringstickstoff der Aminochinoline bei im Organismus üblichen pH-Werten recht unterschiedliche Protonierungsgrade auf.

Die in Tab. 2-4 tabellierten pK_a -Werte im Bereich von 4 - 10 wurden potentiometrisch durch Titration der Salze mit 0,1 n KOH bestimmt (3.2.). pK_a -Werte < 4 lassen sich nur spektralphotometrisch ermitteln (3.2.). Die letztere Methode ist anwendbar, wenn sich die UV-Spektren von freier Base und protonierter Form unterscheiden, wie dies bei den Aminochinolinen der Fall ist (Abb. 5).

Bei den 5-Aminochinolininen liegen die pK_a -Werte des Ringstickstoffs in der gleichen Größenordnung wie diejenigen der im Pyridinring analog substituierten 6-Aminochinoline. Auch die Einflüsse verschiedener Substituenten auf die pK_a -Werte liegen bei beiden Verbindungsklassen in der gleichen Größenordnung. Der pK_a -Wert von N 5 ist dagegen erheblich höher als derjenige von N 6. Dies ist erstaunlich, da eine Mesomerie zwischen den einfach protonierten Formen A und B eine Protonierung der 5-Aminogruppe erschweren sollte:



Nach den hohen pK_a (5) - Werten der 5-Aminochinoline (Tab. 2) scheint diese Mesomeriemöglichkeit hier keine Bedeutung zu haben.

Besonders hohe pK_a -Werte besitzen die 4-Methoxy-chinoline. Auffällig ist, daß sich bei Verbindung (50d) die pK_a -Werte von N 1 und N 5 nur um 2,3 Einheiten unterscheiden.

Als weiterer pharmakokinetisch wichtiger Parameter sind in Tab. 2 - 4 die Verteilungskoeffizienten k für Oktanol/Wasser (Methode unter 3.2.) bei drei pH-Werten angegeben.

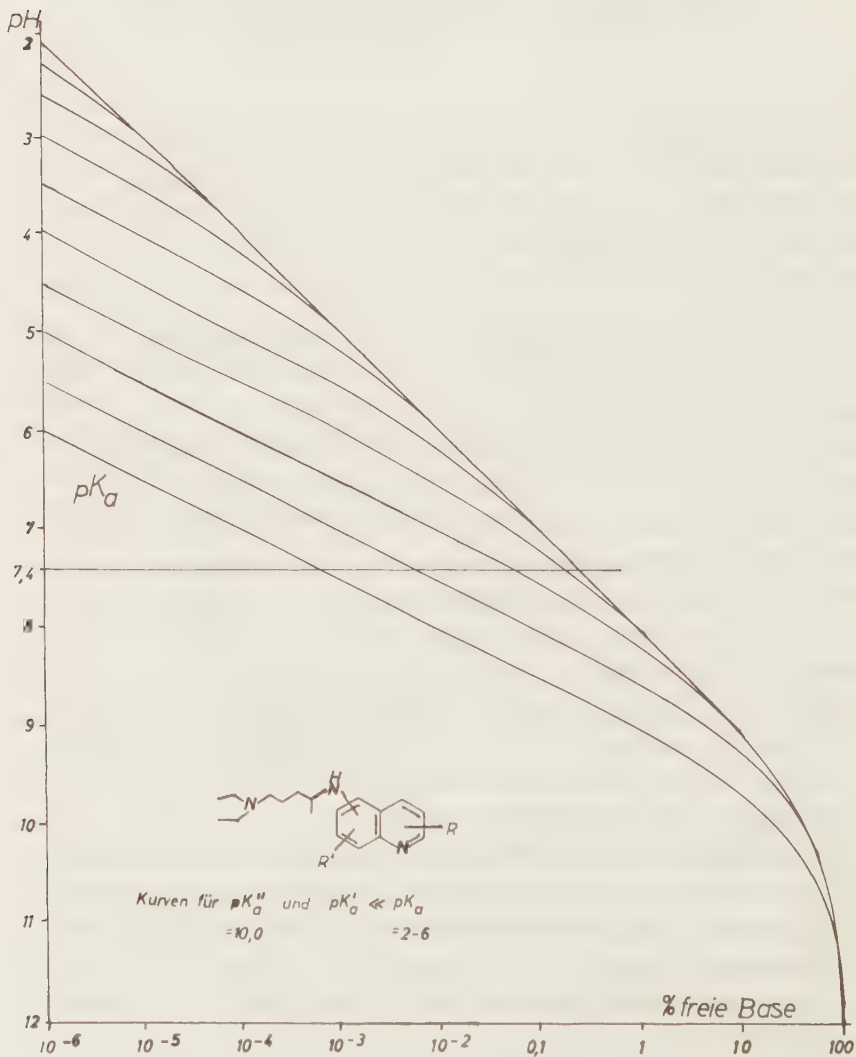
Da nicht die drei miteinander im Gleichgewicht stehenden protonierten Formen, sondern nur die freie Base in die organische Phase übergeht ¹²⁰⁾, ist k stark vom pH abhängig. Abb. 2 zeigt den berechneten Gehalt an freier Base in Abhängigkeit von pH und pK_a ¹²⁰⁾. Dabei kann der tertiäre aliphatische Stickstoff als konstant (pK_a 10,0) angesehen werden und der pK_a der 5-Aminogruppe bei pH-Werten, die 2 oder mehr Einheiten über diesem liegen, vernachlässigt werden.

Dividiert man k durch die errechneten Werte für die Konzentration an freier Base bei dem betreffenden pH-Wert, so erhält man für $\log k$ nahezu konstante Werte. Dies zeigt, daß tatsächlich nur die nicht protonierte Form ins organische Lösungsmittel übergeht.

Die Differenz des $\log k$ einer Verbindung zu $\log k$ der Stammverbindung einer Serie gibt den Substituenteneinfluß auf den Verteilungskoeffizienten wieder. Dieses $\Delta \log k$ entspricht dem von C. Hansch ⁵⁵⁾ eingeführten, pharmakokinetisch wichtigen Parameter Π . Bei gleichzeitiger Einführung zweier Substituenten verhalten sich die Π -Werte häufig additiv ¹²⁰⁾.

Abbildung 2

% freie Base (berechnet) in Abhängigkeit von pH und pK_a
bei basisch alkylierten Aminochinolinen



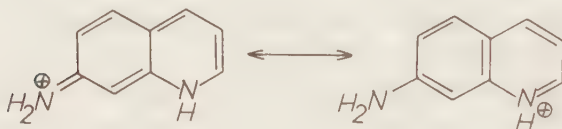
Die Werte für k der untersuchten 5-Aminochinoline unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der 6-Aminochinoline. In beiden Reihen hat eine gleiche Substitution einen ähnlichen Einfluß auf den Verteilungskoeffizienten. Für die analog gebauten 5- und 6-Aminochinoline ist daher ein ähnliches Verteilungsmuster im Organismus zu erwarten. $pK_a(1)$ und k liefern somit keine Erklärung für die Unwirksamkeit der 5-Aminochinoline. Der pK_a -Wert von N 5, der einen deutlichen Unterschied zum $pK_a(6)$ aufweist, liegt jedoch so niedrig (mit Ausnahme von (50d)), daß N 5 im physiologischen Bereich nicht protoniert ist. $pK_a(5)$ dürfte jedoch bei chemischen Reaktionen an dieser Stelle eine Rolle spielen (4.5.).

Halogene im Pyridinteil des Chinolins führen zu einem Verlust der Wirkung und vermindern die Basizität des N 1 sehr stark (Tab. 3). Den stärksten Einfluß hierbei hat Halogen in 2-, den geringsten in 3-Stellung. Bei pH 7,4 sind diese Verbindungen nicht protoniert im Gegensatz zu den wirksamen Vergleichsverbindungen. Bei (72b) ließ sich der pK_a von N 6 spektralphotometrisch nicht bestimmen, da in den stark sauren Meßlösungen vermutlich die 2-Methoxygruppe rasch hydrolytisch gespalten wurde.

Die Verteilungskoeffizienten der halogenierten Chinoline liegen wesentlich höher als diejenigen der chlorfreien Vergleichsverbindungen. Auch eine Verlängerung von Alkylresten in 2- und 4-Stellung führt zu einer starken Erhöhung von k , wobei es ebenfalls bald zu einer Herabsetzung und zu einem Verlust der Wirksamkeit kommt ¹²⁰⁾. Die hohen Verteilungskoeffizienten lassen vermuten, daß derartige Verbindungen sich im Fettgewebe anreichern und langsamer metabolisiert werden. Die biologischen Halbwertszeiten dieser Substanzen sollten daher erheblich größer sein als die der wirksamen Verbindungen, was mit den Befunden von H. P a u l u s ¹²⁶⁾ in Einklang wäre.

Die Unwirksamkeit des basisch alkylierten 6-Amino-5.8-dimethoxy-4-methyl-carbostyrils (72c) kann ebenfalls mit den Verteilungskoeffizienten erklärt werden, die im Vergleich zum entsprechenden 2-Methoxy-chinolin XVII um den Faktor 50 niedriger liegen. Hieraus ist die Bedeutung von Methoxygruppen für die Diffusion durch Lipoidmembranen abzuschätzen.

In Tab. 4 sind pK_a und k der unwirksamen 7-Aminochinoline im Vergleich mit zwei 7-Aminochinolinen angegeben, deren Struktur auf Grund der Synthese eindeutig ist. Im Gegensatz zu den 5-Aminochinolinen scheint hier die konstruierbare Mesomerie



die Basizität der 7-Aminogruppe stark zu beeinflussen.

Die niedrigen pK_a -Werte sichern die angenommene Stellung der Seitenkette in 7 bei (124), (125) und (126). Der pK_a -Wert von N 7 für (103) liegt mit -0,15 zwischen den Werten der 6-Aminochinoline (0,7) und der 7-Aminochinoline (-1,25), jedoch näher bei den ersteren, wofür wohl die Mesomeriemöglichkeit zwischen den Substituenten der 3- und 7-Stellung verantwortlich ist. Für die Annahme einer 7-Aminostruktur sprachen HNP-Werte und NMR-Daten (s. 3.1. und 3.3.).

2.2. Oxydierbarkeit und biologische Wirkung

2.2.1. Zusammenfassung und Diskussion bisheriger Ansätze

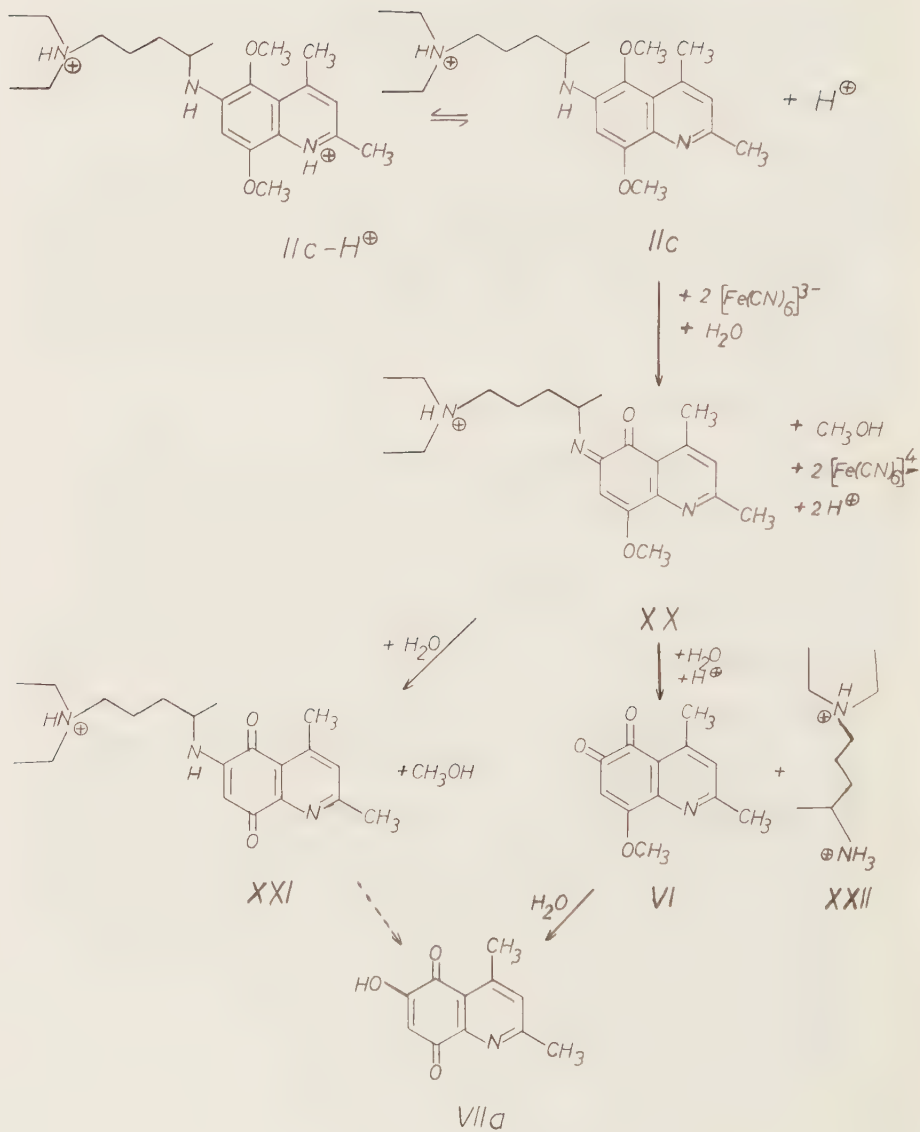
Physikalisch-chemische Modelle, aus denen Rückschlüsse auf die biologische Wirkung einer Substanzklasse möglich sind, sind in der Literatur bisher nur sehr selten beschrieben worden. Ein derartiges Modell sollte einfach durchführbar sein - unter Umständen auf Kosten einer absoluten Genauigkeit -, gut reproduzierbare Werte liefern, für ein breites Spektrum von Verbindungen gültig sein und vor allem Voraussagen über die biologische Wirksamkeit einer Substanz möglich machen.

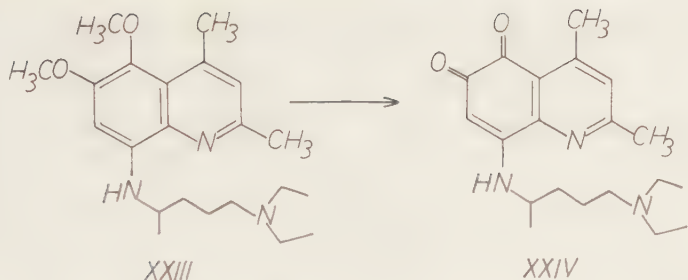
Für die Wirkung von basisch alkylierten 5-, 6-, 7- und 8-Aminochinolinen sollen nach 1.2. Oxydationsprodukte verantwortlich sein¹³⁾, die nach Verabreichung von 6- und 8-Aminochinolinen aus biologischem Material bereits isoliert werden konnten. Es lag daher nahe, in Modellversuchen diese Oxydationsvorgänge nachzuahmen und deren Kinetik zu untersuchen, um verschiedene Substanzen miteinander vergleichen zu können.

Bei der Oxydation der gut untersuchten Verbindung IIc (Abb. 3) ist zunächst die Entstehung von XX anzunehmen, aus dem durch Hydrolyse XXI oder VI entstehen könnte.

Für die 8-Aminochinolone wurde IVa (Abb. 1) als wirksamer Metabolit angenommen, bei dem eine Tautomerie zwischen dem o- und p-Chinon IVa und IVb möglich ist. Die analoge Verbindung XXIV entstand als Hauptprodukt (DC) bei der Oxydation von 8-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-5,6-dimethoxy-2,4-dimethylchinolin XXIII mit Kaliumhexacyanoferrat-(III):

Abbildung 3





Bei den 6-Aminochinolininen entspräche dies der Entstehung von XXI, die mit dem Freiwerden von zwei Protonen während der Oxydation und der Hydrolyse verbunden wäre.

Nach H. Hettche⁶⁷⁾ werden aber für die Neutralisation von IIC-H^+ zu IIC und den oxydativen Schritt nur insgesamt zwei Äquivalente Lauge verbraucht. Daraus kann geschlossen werden, daß die Seitenkette rasch abgespalten wird und VI entsteht. Während dieses Schrittes wird zur Protonierung der neu entstehenden aliphatischen Aminogruppe zu XXII ein Proton verbraucht. VI ist von P. Nickel¹¹⁸⁾ aus IIC durch Oxydation mit Kaliumhexacyanoferrat-(III) erhalten worden und von H. Paulus¹²⁶⁾ sowohl im oxydierten Ansatz als auch im Urin von Versuchstieren nach Verabreichung von IIC nachgewiesen worden. VI entsteht auch bei der Oxydation des isomeren 5-Aminochinolins (50b) (S. 143), so daß für diese Substanzklasse ebenfalls die Reaktionsgleichung von Abb. 3 gilt.

Bei IIC wurde festgestellt, daß bei pH-Werten, bei denen der Ringstickstoff nicht protoniert ist, die Oxydation sehr schnell, bei niederen pH-Werten, bei denen der Ringstickstoff völlig protoniert ist, dagegen unmeßbar langsam verläuft. Quantitativ sind diese Oxydationen leicht zu verfolgen, denn die freiwerdenden Protonen können unter pH-stat-Bedingungen (4.1.) titrimetrisch bestimmt werden¹¹⁸⁾. Es wurden jeweils die Zeiten gemessen, bei denen 20 Proz. der theoretischen Lauge Menge verbraucht war^{67, 126)}. Bei der Untersuchung einiger Aminochinoline nach

Tabelle 5

Oxydationsgeschwindigkeiten und Geschwindigkeitskonstanten k von basisch alkylierten Aminochinolinen

Substanz	Substituenten	pH-stat bei pH	T °C	0,2 Äquiv. KOH nach Min.	ν Mol l ⁻¹ s ⁻¹ graphisch ermittelt für pH 5	ν Mol l ⁻¹ s ⁻¹ für pH 6	k (Mol l ⁻¹ s ⁻¹)	pK _a - pK _{a0}	$\log \frac{k}{k_0}$
IIc 117)		7,3	ZT	0,05	6,57 · 10 ⁻⁷	6,47 · 10 ⁻⁶	2,98 · 10 ⁻⁵	+ 0,95	+ 0,89
		6,2		1,28					
		6,7		0,32					
		5,7		3,60					
50a	(-)	6,6	ZT	0,42	8,61 · 10 ⁻⁴	2,08 · 10 ⁻¹	1,04 · 10 ⁻¹	0	0
		5,2		11,6					
		6,4		0,80					
		6,0		0,81					
50b	(4-CH ₃)	4,5	ZT	0,28	10,75	eine Extrapolation führt hier zu physikalisch unmöglichen Werten			
		4,3		3,7					
		3,7		0,65					
		4,0		22,8					
50c	(3-CH ₃)	26	ZT	2,2	7,80 · 10 ⁻⁴	1,69 · 10 ⁻¹	2,78 · 10 ⁻¹	+ 0,20	+ 0,41
		36,5		1,2					
		43		0,85					
		3,4		3,0					
50d	(4-OCH ₃)	4,55		0,18	2,90 · 10 ⁻⁵	4,46 · 10 ⁻³	2,78	+ 1,40	+ 1,41
		4,4		0,44					
		4,2		1,20					
		4,7		0,50					
50e	(4-morpholino)	5,0		0,7	3,12 · 10 ⁻³	5,21 · 10 ⁻¹	1,25	+ 0,25	+ 1,05
		4,9		1,95					
		4,7		0,12					
		3,9		0,24					
50f	(4-CH ₃ 6-des-OCH ₃)	4,4		1,17	1,84 · 10 ⁻³	4,80 · 10 ⁻¹	3,57 · 10 ⁻¹	+ 0,90	+ 2,54
		4,2		0,1					
		3,9		1,0					
		4,8		0,29					
5-Amino-6, 8-dimethoxy-chinaldine									

dieser Methode wurde der pH-Wert im Reaktionsansatz stets auf 1,5 Einheiten unterhalb des pK_a -Werts der untersuchten Chinoline eingestellt, so daß für alle Substanzen ein einheitlicher Protonierungsgrad vorlag. Dies setzte die exakte Bestimmung der pK_a -Werte voraus. Ein Zusammenhang zwischen den auf diese Weise erhaltenen Oxydationszeiten und einer biologischen Aktivität war nicht zu erwarten, da die in vivo-Oxydation der Verbindungen stets beim gleichen pH-Wert erfolgt und somit die Kenntnis der Oxydationszeiten bei der gleichen Konzentration an freier Base irrelevant ist. Außerdem konnten mit der beschriebenen Methode nur langsam verlaufende Oxydationsvorgänge bei niedrigen pH-Werten erfaßt werden, da der gewünschte pH-Wert erst nach Zugabe des Oxydationsmittels eingestellt wurde und eine zu rasche Oxydation somit zu einem zu großen, unkontrollierbaren Meßfehler geführt hätte.

2.2.2. Voraussetzungen für ein physikalisch-chemisches Modell für in vivo - Oxydationen

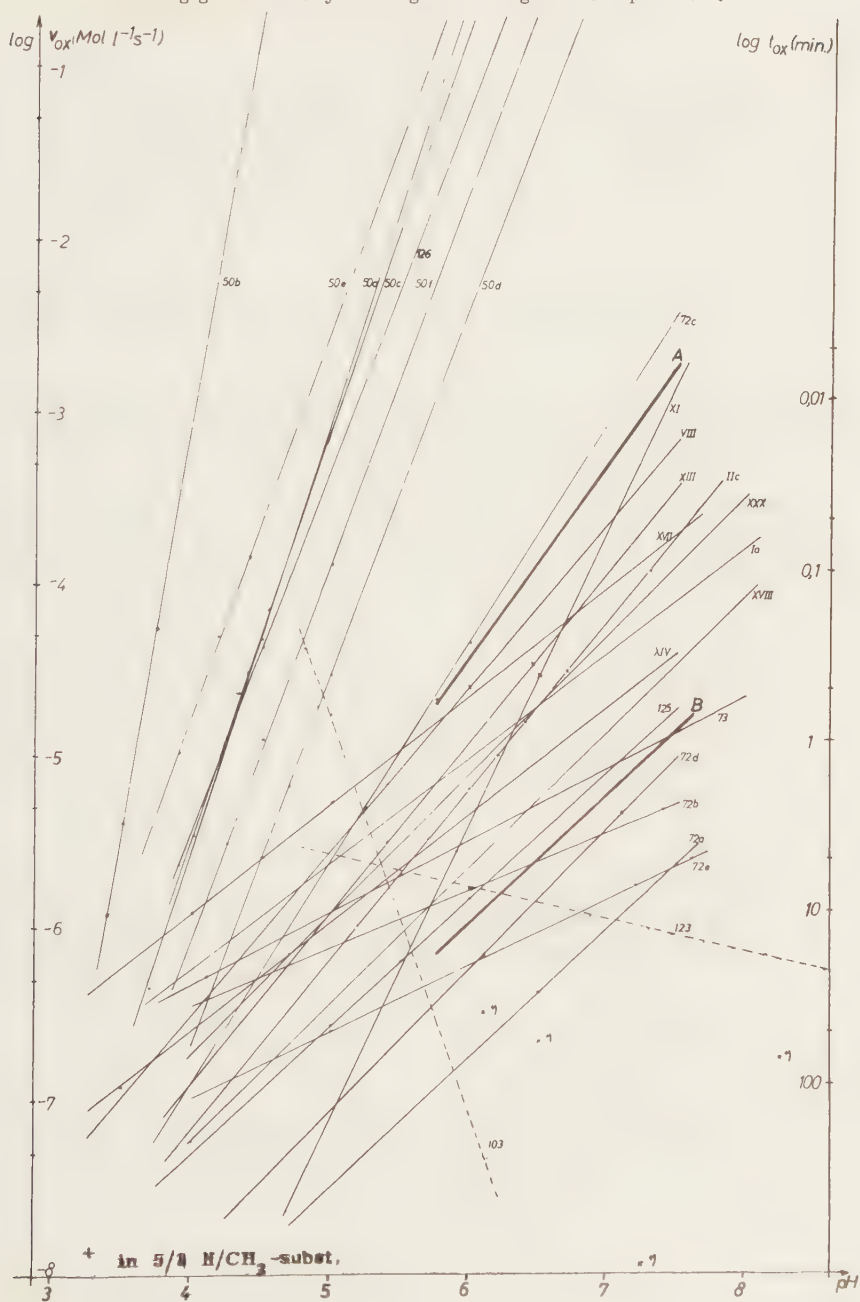
Nach den vorliegenden Untersuchungen überstreichen die Werte für die Oxydationsgeschwindigkeiten v_{Ox} bei physiologischem pH-Wert mehr als 15 Zehnerpotenzen, so daß die Messung von v_{Ox} verschiedener Substanzen bei gleichem pH unmöglich ist.

Um die in vivo - Oxydation in einem physikalisch-chemischen Modell simulieren zu können, war deshalb zu klären, in welcher Weise v_{Ox} vom pH abhing.

Dieser Zusammenhang konnte geklärt werden (4.3.).

Aus der Funktion $v_{Ox} = f(pH)$ war die Berechnung von v_{Ox} für pH-Werte innerhalb weiter Grenzen möglich.

Abbildung 4: Oxydation von basisch alkylierten Aminochinolinen,
Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit vom pH-Wert.



2.2.3. Ergebnisse und Diskussion

Systematische Untersuchungen wurden an ca. 50 basisch alkylierten Aminochinolinen durchgeführt, die möglichst große Unterschiede in Struktur, Basizität, Oxydierbarkeit und biologischer Wirkung zeigen sollten.

Aus den in Tab. 5 dargestellten Versuchsdaten wurden folgende Ergebnisse erhalten:

1. Die basisch alkylierten 5-Amino-6,8-dimethoxy-chinoline lassen sich extrem schnell oxydieren.
2. 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinoline mit Halogen im Pyridinteil lassen sich wesentlich langsamer oxydieren als die entsprechenden halogenfreien Verbindungen.
3. 6-Aminochinoline, die in 5- oder 8-Stellung H oder Methyl tragen, werden extrem langsam oxydiert. Bei letzteren ist eine o-Chinonbildung unmöglich.
4. Langsamer oxydiert als 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinoline wurden im allgemeinen die analogen 7-Amino-5,8-dimethoxy-chinoline. Da diese nicht das gleiche Chinon bilden können und die Oxydationsprodukte nicht untersucht wurden, können sie nur mit Vorbehalt in diese Betrachtung einbezogen werden.
5. Für 6- und 8-Aminochinoline, die gegen *P. vinckeii* eine Wirksamkeit gezeigt hatten, lagen die sich aus $v_{Ox} = f(pH)$ ergebenden Geraden in einem Bereich, der in Abb. 4 durch die dick ausgezogenen Geraden A durch die Punkte P_1 (pH 5,75; $v_{Ox} 2 \cdot 10^{-5}$) und P_2 (pH 7,5; $v_{Ox} 2 \cdot 10^{-3}$) und B durch die Punkte P_3 (pH 5,75; $v_{Ox} 7 \cdot 10^{-7}$) und P_4 (pH 7,5; $v_{Ox} 1,5 \cdot 10^{-5}$) abgesteckt ist.
6. Die beiden untersuchten 8-Aminochinoline Plasmochin (Ia) und Dimethylplasmochin (XXX) lagen ebenfalls innerhalb des ca. zwei Zehnerpotenzen umfassenden Bereichs der wirksamen Verbindungen.

Das ähnliche Verhalten der 8- und 6-Aminochinoline in diesem Modell ist eine weitere Bestätigung für die Ähnlichkeit dieser Verbindungsklassen und könnte als ein Hinweis auf einen ähnlichen biologischen Wirkungsmechanismus aufgefaßt werden.

2. 2. 3. Begrenzungen der Aussagefähigkeit des entwickelten Modells

Aus dem 6-Aminochinolin IIc und dem 5-Aminochinolin (50b) entsteht bei der Modelloxydation das gleiche o-Chinon VI. Da (50b) unwirksam und IIc hochwirksam ist, kann angenommen werden, daß VI nicht der wirksame Metabolit ist. Aus den in vivo- und in vitro-Ergebnissen könnte somit geschlossen werden, daß in vivo der unwirksame und ein wirksamer Metabolit gleichzeitig nebeneinander entstehen. Insofern würde das Modell nur bedingt den biologischen Verhältnissen entsprechen.

Außerdem sollten Rückschlüsse aus den Ergebnissen der Modellversuche auf die biologische Wirksamkeit insbesondere dann nur mit größter Vorsicht gezogen werden, wenn anzunehmen ist, daß für die Entstehung des wirksamen Metaboliten in vivo außer der Oxydation und Hydrolyse auch andere metabolische Prozesse verantwortlich sind, die in vitro nicht nachgeahmt werden können.

Da bei der chemischen Oxydation die Oxydationsprodukte nicht untersucht wurden, kann nicht sicher beurteilt werden, inwieweit Nebenreaktionen das Ergebnis beeinflussen.

2.2.5. Mögliche weitere Untersuchungen

Trotz dieser Einschränkungen sollte es auf Grund der guten Korrelation von in vivo- und in vitro-Ergebnissen möglich sein, Voraussagen über die biologische Wirkung von 5-, 6-, 8- und evtl. 7-Aminochinolinen zu treffen.

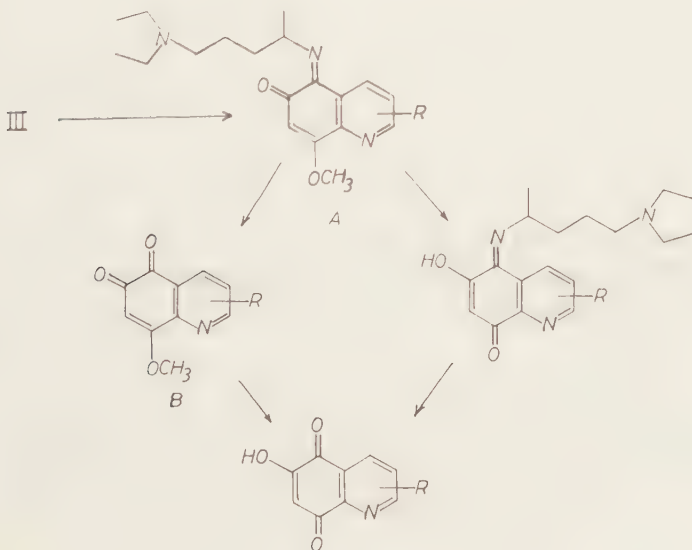
Die Brauchbarkeit des Modells könnte an folgenden Untersuchungen überprüft werden:

1. Die Kurven der bisher synthetisierten, wirksamen Verbindungen müßten in dem durch die Geraden A und B abgesteckten Intervall liegen.
2. Zu schnell bzw. zu langsam oxydierbare Substanzen könnten chemisch so verändert werden, daß deren Kurven dem Intervall der optimalen Oxydationsgeschwindigkeit näher rücken. Eine Acetylierung von Hc hatte gezeigt ¹⁵⁴⁾, daß v_{Ox} erheblich kleiner wird. Von da her würde sich eine Acetylierung der 5-Aminochinoline an N 5 anbieten. Durch Einführung von Halogen in den Pyridinring sollte zusätzlich eine Verlangsamung der Oxydation möglich sein.
3. Wirksame Verbindungen könnten so verändert werden, daß deren v_{Ox} aus dem Intervall A - B herausrückt. Dies sollte insbesondere durch Ersatz der 6-NH-Gruppe bei 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinolinen durch $-CH_2-$ oder $-O-$ möglich sein. Bei einem basisch alkylierten 6-Hydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin sollte v_{Ox} wesentlich geringer sein, so daß solche Verbindungen unwirksam sein sollten.

3. Abschließende Diskussion

Da bei in vivo-Versuchen (H. Paulus¹²⁶⁾ und W. Steuding¹⁶⁰⁾ und bei der chemischen Oxydation der 5- und 6-Aminochinoline das o-Chinon VI als gemeinsamer Metabolit auftritt, ist zu vermuten, daß bei den 6-Aminochinolininen V der wirksame Metabolit sein könnte.

Die Unwirksamkeit der 5-Aminochinoline ist nicht erklärbar aus pK_a , Verteilungskoeffizienten und Blutspiegelkurven, deren Halbwertszeiten für (50b) in der gleichen Größenordnung liegen wie die der wirksamen Verbindungen¹²⁶⁾. Daß 5-Aminochinoline unwirksam sind, könnte darin eine Erklärung finden, daß analog wie in Abb. 2 aus III als Zwischenstufe A auftritt, das hydrolytisch überwiegend oder ausschließlich zu B gespalten wird. Für die Wirksamkeit scheint also analog den 8-Aminochinolininen zusätzlich zur Chinonstruktur eine Alkyl-⁴⁹⁾ oder Aminoalkyl-Seitenkette nötig zu sein.



Diese Überlegungen schließen jedoch nicht aus, daß auch unter den basisch alkylierten 5-Aminochinolinen wirksame Vertreter gefunden werden könnten. Die schwache Wirksamkeit des 5-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-chinolins ¹⁷⁰⁾ würde zu weiteren Synthesen ermutigen. Nach den bisherigen Erfahrungen wäre aber zu fordern, daß die Seitenkette nur schwer oxydativ abspaltbar sein darf. Da bei Chloroquine das intakte Molekül für die Wirksamkeit verantwortlich zu sein scheint ¹¹⁰⁾, sollten diese Verbindungen dann einen dem Chloroquine ähnlichen Wirkungsmechanismus haben. Aussichtsreich könnten 5-Aminochinoline sein, die wie das Chloroquine einen relativ hohen pK_a -Wert haben, der z. B. durch eine Methoxygruppe in 4-Stellung zu erreichen wäre. Durch Substitution der 6- und/oder 8-Stellung sollte eine Oxydation wirksam verhindert werden können.

CHEMISCH-THEORETISCHER TEIL

1. Basisch alkylierte 5-Aminochinoline

Bei der Synthese der basisch alkylierten 5-Aminochinoline wurde der Stickstoff in allen Fällen durch Nitrierung des Chinolins in 5-Stellung eingeführt. Da die Nitrierung von Chinolin bevorzugt zu 5- und 8-Nitroderivaten führt ^{38, 44}) und die 8-Stellung bei allen eingesetzten Chinolinen besetzt war, konnte mit einheitlichen Produkten gerechnet werden. Als Zwischenstufen hierfür waren die entsprechenden 6.8-Dimethoxychinoline mit verschiedenen Substituenten (Alkyl-, Alkoxy-, Dialkylamino-) in 2-, 3- und 4-Stellung erforderlich. Über die Synthese der isomeren 2-, 3- und 4-substituierten 5.8-Dimethoxychinoline lagen bereits reiche Erfahrungen vor ^{117, 12, 174, 136}), die zum Teil auf die 6.8-Dimethoxychinoline angewendet werden konnten.

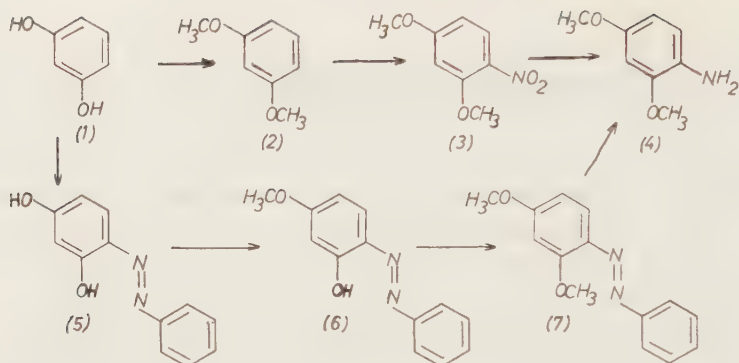
1.1. Ausgangsprodukte

1.1.1. ----- Substituierte Aniline

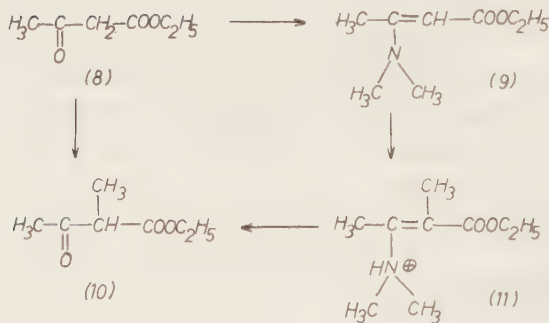
Als Ausgangsprodukt für die 6.8-Dimethoxychinoline diente 2.4-Dimethoxyanilin, für dessen Herstellung von den zahlreichen literaturbekannten Methoden ^{14, 85, 72, 101, 156, 112}) die im Formelschema 1 gezeigten zwei Wege gewählt wurden.

- 1) Resorcin (1) wurde mit diazotiertem Anilin zu 2.4-Dihydroxyazobenzol (5) ^{167, 90}) gekuppelt und (5) zu 2.4-Dimethoxyazobenzol (7) methyliert ^{72, 58}). Günstiger als die beschriebene Um-

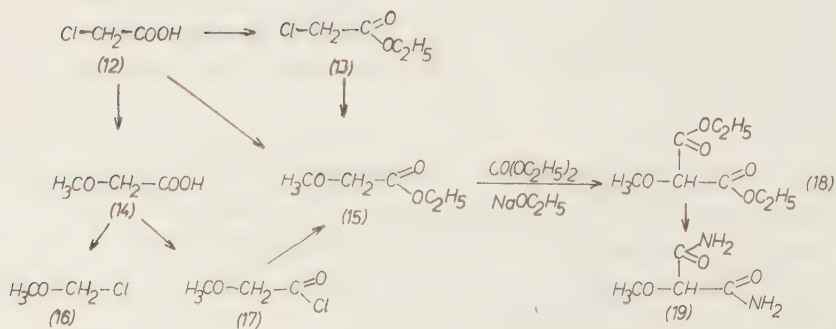
Formelschema 1



Formelschema 2



Formelschema 3



setzung in wässriger Natronlauge erwies sich die Methylierung von (5) mit Dimethylsulfat in Aceton/Kaliumkarbonat. Das auf diese Weise hergestellte (7) enthielt kein 2-Hydroxy-4-methoxy-azobenzol (6) ^{167, 14}. (7) wurde katalytisch zu 2.4-Dimethoxy-anilin (4) hydriert ⁷². Das gleichzeitig dabei entstehende Anilin wurde durch Vakuumdestillation unter Stickstoff abgetrennt.

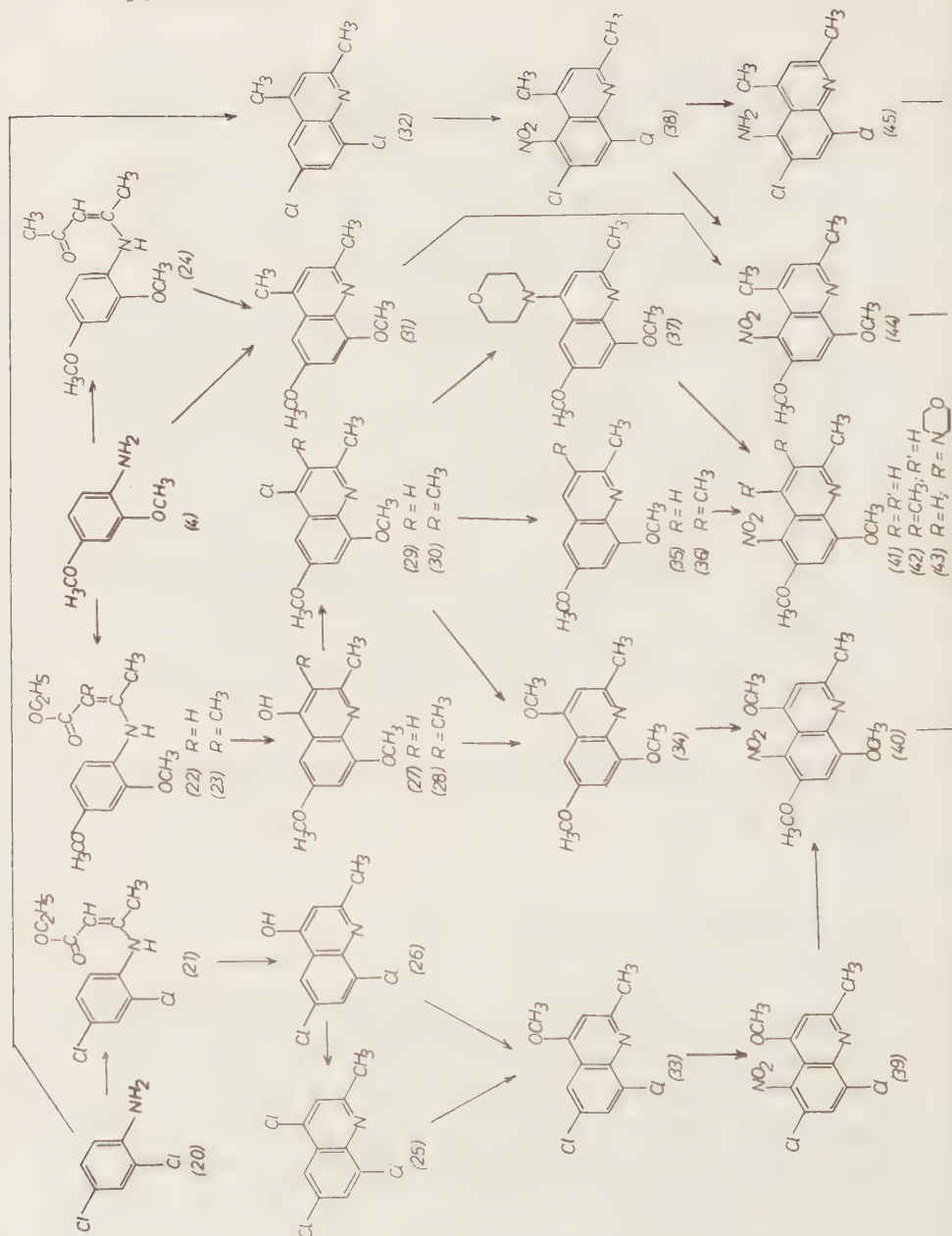
- 2) Zur Darstellung größerer Mengen (4) eignete sich besser die Nitrierung von Resorcindimethyläther (2) zu 2.4-Dimethoxy-nitrobenzol (3) ¹⁰¹, das katalytisch zu (4) hydriert wurde. Die Nitrierung von (2) bereitete zunächst unerwartete Schwierigkeiten. Mit den üblichen Nitriermethoden ^{73e} entstanden tiefgefärbte Produkte. Nur die Nitrierung mit Kupfer (II)-nitrat in Acetanhydrid lieferte (3) in guter Ausbeute. Bei der Reaktion von $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ mit Acetanhydrid bildet sich Acetylnitrat ^{73e}. Dieselbe Verbindung entsteht auch bei der Reaktion von 65 Proz. Salpetersäure mit Acetanhydrid ^{73e}. Es ist daher erstaunlich, daß die Nitrierung von (2) zu (3) mit Kupfernitrat/Acetanhydrid gelingt, nicht jedoch mit Salpetersäure/Acetanhydrid.

o-Anisidin (49) und 2.4-Dichloranilin (20) standen als Handelsprodukte zur Verfügung.

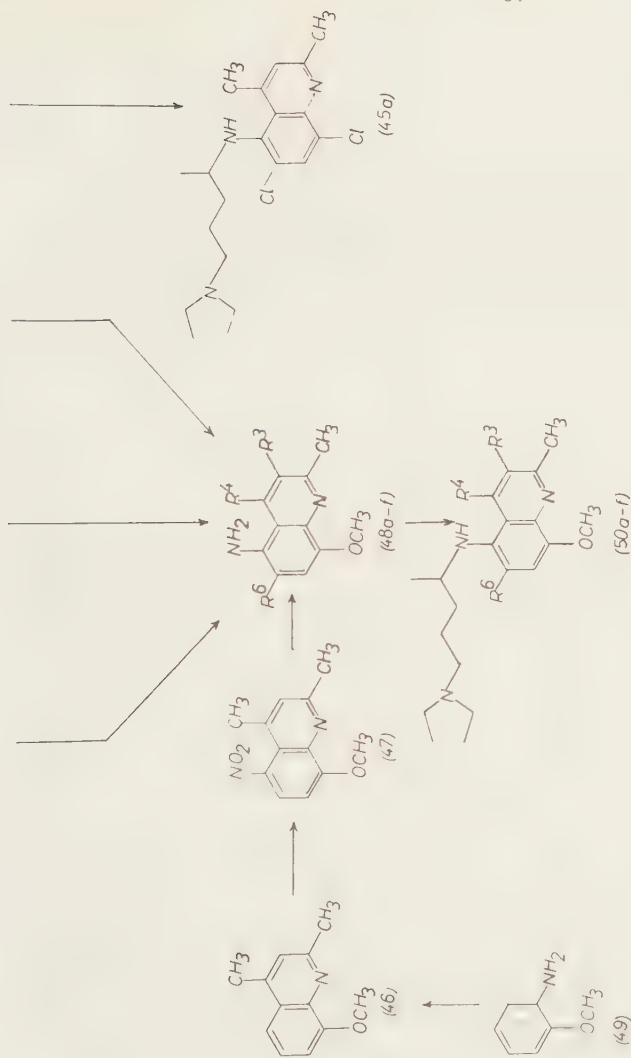
1.1.2. 2-Methyl-acetessigester

2-Methyl-acetessigester (10) wurde zunächst nach Formelschema 2 durch direkte Methylierung von Acetessigester (8) mit Dimethylsulfat hergestellt ^{89, 73d}. Hierbei wurde nach dem Gaschromatogramm in Übereinstimmung mit E. A. M i s t r y u k o w ¹¹³ ein Gemisch aus ca. 60 Proz. (10), 30 Proz. (8) und 10 Proz. 2.2-Dimethyl-acetessig-

Formelschema 4 a



Formelschema 4b



	R ³	R ⁴	R ⁶
a	H	H	OCH ₃
b	H	CH ₃	OCH ₃
c	CH ₃	H	OCH ₃
d	H	OCH ₃	OCH ₃
e	H		OCH ₃
f	H	CH ₃	H

ester ¹¹¹⁾ erhalten.

Zu einem einheitlichen Produkt gelangte man, wenn man (8) mit Dimethylamin durch Stehenlassen bei Zimmertemperatur in 3-Dimethylamino-crotonsäureäthylester (9) ⁹²⁾ überführte und diesen mit Methyljodid oder Dimethylsulfat in 2-Stellung zu 3-Dimethylamino-2-methyl-crotonsäureäthylester (11) methylierte ^{39, 98, 28)}. (10) ließ sich durch leichtes Erwärmen von (11) mit Wasser gewinnen.

1. 2. Enamine und 4-Hydroxy-chinoline

Die Kondensation der Aniline (20) und (4) mit den β -Ketoestern (8) und (10) erfolgte in Benzol unter Zusatz von katalytischen Mengen konz. Salzsäure nach S. Coffey ^{31, 6)}, p-Toluolsulfonsäure oder 85 proz. Ameisensäure ¹²⁵⁾ zu den Enaminen ^{10, 60, 73f)} 3-(2,4-Dichloranilino)-crotonsäureäthylester (21), 3-(2,4-Dimethoxyanilino)-crotonsäureäthylester (22) und 3-(2,4-Dimethoxyanilino)-2-methyl-crotonsäureäthylester (23), aus denen die 6,8-disubstituierten 4-Hydroxy-chinoline 6,8-Dichlor-4-hydroxy-chinaldin (26) ^{102, 158, 159)}, 4-Hydroxy-6,8-dimethoxy-chinaldin (27) und 4-Hydroxy-6,8-dimethoxy-2,3-dimethyl-chinolin (28) (Formelschema 4) nach der Synthese von M. Conrad und L. Limpach ^{36, 100)} glatt zugänglich waren. Die Zyklisierungen gelangen nur durch Erhitzen in Diphyl ^{65, 81, 139)} in guten Ausbeuten, die jedoch stark von der Reinheit der Enamine (21), (22) und (23) abhingen ^{65, 117, 69)}. Dagegen erhielt man (27) nur in geringer Ausbeute und Reinheit durch einen Ringschluß von (22) in Polyphosphorsäure (PPS) ¹³¹⁾. Im Gegensatz dazu sind 5,8-disubstituierte 4-Hydroxy-chinoline auf diese Weise sehr gut zugänglich, auch aus unreinen Enaminen oder durch Eintopfreaktion aus Anilinen und β -Ketoestern in PPS.

1.3. 4-Chlor -chinoline

Der Austausch der 4-Hydroxygruppe in (26), (27) und (28) gegen Chlor gelang in üblicher Weise durch Erhitzen mit POCl_3 ^{82, 27, 73a} , wobei unlösliche Verbindungen durch einen geringen Zusatz von Wasser in Lösung gebracht wurden.

1.4. Austausch des Chlors in 4-Chlor-chinolinen

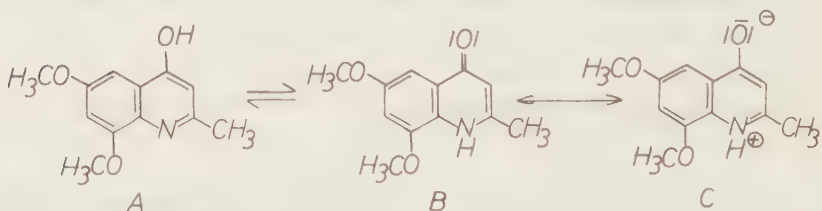
Da das Chlor in 4-Chlor-chinolinen sehr reaktionsfähig ist und leicht durch Wasserstoff, durch Alkoxy-, Amino- und andere nukleophile Reagenzien ersetzt werden kann, eignen sich 4.6.8-Trichlor-chinaldin (25) ¹⁰² , 4-Chlor-6.8-dimethoxy-chinaldin (29) und 4-Chlor-6.8-dimethoxy-2.3-dimethyl-chinolin (30) vorzüglich als Zwischenprodukte für eine Variation der 4-Stellung.

1.4.1. Austausch gegen Wasserstoff

6.8-Dimethoxy-chinaldin (35) und 6.8-Dimethoxy-2.3-dimethyl-chinolin (36) wurden aus (29) und (30) durch katalytische Enthaloxygenierung mit Raney-Nickel in methanolischer Natronlauge ^{79, 91, 73b} oder mit Palladium in Eisessig/Natriumacetat ^{81, 124c} in hoher Ausbeute und Reinheit gewonnen. Das zweite Verfahren gestattete das Arbeiten in konzentrierter Lösung. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff verlief eine weitere H_2 - Aufnahme außerordentlich langsam, so daß eine gleichzeitige Weiterhydrierung von (35) bzw. (36) zu den entsprechenden 1.2.3.4-Tetrahydrochinaldinen (eine Reaktion, die ebenfalls in Methanol mit Raney-Nickel gelingt ¹¹⁹) nicht zu befürchten war.

1.4.2. Austausch gegen die Methoxygruppe

Zu 6,8-Dichlor-4-methoxy-chinaldin (33) und 4,6,8-Trimethoxy-chinaldin (34) gelangte man durch Umsetzen von (25) bzw. (29) mit Natriummethoxid in absolutem Methanol ¹²⁵⁾ oder auf kürzerem Wege durch Alkylierung von (26) bzw. (27) mit Dimethylsulfat ^{134, 107, 12)}. Auf beiden Wegen wurden identische Produkte erhalten, womit bewiesen war, daß in (26) und (27) nur eine Alkylierung am Sauerstoff erfolgt war. Für diese leichte Alkylierbarkeit dürfte das Tautomeriegleichgewicht zwischen A und B eine Rolle spielen ^{83, 7)}, wobei die mesomere Grenzform C von B das eigentliche Agens darstellen dürfte. Die ausschließliche O-Alkylierung dürfte auch noch begünstigt werden durch die Substituenten in 2- und 8-Stellung, wodurch eine N-Methylierung sterisch stark behindert wird. So läßt sich z. B. 5,8-Dimethoxy-chinaldin im Gegensatz zu Chinolin nur sehr schwer quarternisieren ¹¹⁸⁾.



Aus den IR-Spektren ^{+) von (25) und (33) bzw. (29) und (34) war keine eindeutige Aussage über den Ort der Methylierung zu treffen.}

^{+) Für die Aufnahme dieser Spektren danke ich Frau H. Schorr.}

1.4.3. Austausch gegen Dialkylaminogruppen

Ebenso leicht gelang der Austausch von Chlor in (29) gegen die Morpholinogruppe zu 4-Morpholino-6,8-dimethoxy-chinaldin (37). Im Gegensatz dazu reagieren niedriger siedende Dialkylamine nur unter Druck bei höherer Temperatur ^{136, 154}).

1.5. 2,4-Dimethyl-chinoline

Im Gegensatz zu den Enaminen (21), (22) und (23) ließ sich das aus (4) und Acetylaceton leicht zugängliche 2-(2,4-Dimethoxyanilino)-penten-(2)-on-(4) (24) nicht zu 6,8-Dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (31) cyclisieren. In Übereinstimmung mit dem reichen experimentellen Material von E. Roberts und E. Turner ¹⁴¹) und anderen ²¹⁾ gelingt der Ringschluß nach A. Combes ^{34, 35, 1, 15, 20}) in konz. Schwefelsäure nur, wenn sich Methoxy-, Chlor- oder Methylsubstituenten in ortho- oder para-Stellung zur Kondensationsstelle befinden, wie dies bei 5,8-Dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin der Fall ist.

W.-R. Hölzel ⁶⁹⁾ hatte 5-Chlor-8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin (46) glatt nach der Methode von C. Beyer ^{16, 17, 44, 104}) aus 5-Chlor-2-methoxy-anilin bzw. 8-Methoxy-2,4-dimethylchinolin (46) aus o-Anisidin (49) erhalten, bei der nach A. Wohl ¹⁷¹⁾ hauptsächlich das intermediär aus Paraldehyd, Aceton und Chlorwasserstoff entstehende Äthylidenaceton für die Reaktion verantwortlich sein dürfte. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen war (31) trotz Optimierung der Ausbeute (S. 97) nur sehr schlecht zugänglich, da die Abtrennung von zahlreichen Nebenprodukten große Schwierigkeiten bereitete.

Statt 5-Nitro-6,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (44) durch Nitrierung

von (31) darzustellen, erschien es daher günstiger, in 6,8-Dichlor-5-nitro-2,4-dimethyl-chinolin (38) ¹⁴¹⁾ Chlor in o- und p-Stellung zur Nitrogruppe gegen Methoxy auszutauschen. Von dieser Möglichkeit wurde bereits bei 6-Nitro-5-chlor-chinolin Gebrauch gemacht ^{69,67)}. Die Struktur von (38) konnte durch diese Reaktion und durch HNP-Messungen (3.1.) gesichert werden. Für die HNP-Messungen wurde 6,8-Dichlor-5-amino-2,4-dimethyl-chinolin (45) ¹⁴¹⁾ hergestellt, dessen Struktur somit ebenfalls bewiesen ist. Bei der Darstellung von 6,8-Dichlor-2,4-dimethyl-chinolin (32) ¹⁴¹⁾ konnten die in der Literatur berichteten, bescheidenen Ausbeuten erheblich verbessert werden durch allmähliche Zugabe eines großen Überschusses der Beyer-Reaktionsmischung zum Ansatz.

1.6. 5-Nitro-chinoline

Wie bei den 5,8-Dimethoxy-chinolin ^{117, 12, 174 u. a.)} bewährte sich auch bei der Nitrierung von (34), (35), (36), (37) und (31) ein Gemisch aus 65 proz. Salpetersäure und Acetanhydrid, während (33) nur in einer Mischung von konz. Salpetersäure und konz. Schwefelsäure ¹²⁵⁾ zu 6,8-Dichlor-5-nitro-4-methoxy-chinaldin (39) nitriert werden konnte.

Durch HNP- und pK_a -Messungen (3.1.) wurde bewiesen, daß es sich bei den Nitrierungsprodukten um 5-Nitro-6,8-dimethoxy-chinaldin (41), 5-Nitro-6,8-dimethoxy-2,3-dimethylchinolin (42), 5-Nitro-6,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (44), 5-Nitro-4,6,8-trimethoxy-chinaldin (40) und 5-Nitro-4-morpholino-6,8-dimethoxy-chinaldin (43) handelte. Für 5-Nitro-8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin (47) hatte W.-R. H ö l z e l ⁶⁹⁾ durch Überführung in 5-Amino-8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin (48 f) und ins bekannte 5-Chlor-8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin den Struktur-beweis geliefert.

1.7. 5-Amino-chinoline

Bei Verbindung (41) erwies sich eine katalytische Reduktion mit Raney-Nickel in Aceton^{117, 121)} oder Alkoholen^{73g)} als nachteilig, da das 5-Amino-6,8-dimethoxy-chinaldin (48a), offensichtlich besonders in Gegenwart von Katalysatorresten, luftempfindlich war. In diesem Fall bewährte sich die Reduktion mit Zinn(II)-chlorid. In gleicher Weise wurden daher auch 5-Amino-6,8-dimethoxy-2,3-dimethyl-chinolin (48c), 5-Amino-6,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (48b), 5-Amino-4,6,8-trimethoxy-chinaldin (48d), 5-Amino-4-morpholino-6,8-dimethoxy-chinaldin (48e) und (48f) dargestellt.

1.8. Basische Alkylierung von Aminochinolinen

Die Aminochinoline (48 a-f) wurden nach D. Shih^{155, 46, 117)} durch Umsetzung mit 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan^{29, 163, 103)} in die entsprechenden Schiffischen Basen überführt und diese sofort unter Ausschluß von Feuchtigkeit mit Natriumborhydrid in Diglyme¹⁴⁵⁾ zu 5-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-6,8-dimethoxy-chinaldin (50a), 5-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-6,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (50b), 5-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-6,8-dimethoxy-2,3-dimethyl-chinolin (50c), 5-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-4,6,8-trimethoxy-chinaldin (50d), 5-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-4-morpholino-6,8-dimethoxy-chinaldin (50e) 5-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin (50f) und 5-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-6,8-dichlor-2,4-dimethyl-chinolin (45a) hydriert. Die Zerstörung der Borkomplexe wurde gefördert durch mehrmaliges Auskochen des Ansatzes mit Methanol, wobei

der Borsäuremethylester abdestillierte 145, 118) .

Die Basen waren von öliger Konsistenz und wurden mit molaren Mengen Naphthalin-1,5-disulfonsäure in die stabilen, teilweise hygroskopischen Salze überführt 117, 121) .

2. Basisch alkylierte 6- und 7- Aminochinoline

2.1. In 2-, 3- und 4-Stellung halogenierte 6-Aminochinoline

Halogen läßt sich in die 2- und 4-Stellung von Chinolin leicht über die nach M. Conrad und L. Limpach^{36,100)} bzw. L. Knorr^{88,124b)} zugänglichen 4- bzw. 2-Hydroxy-chinoline mit POCl_3 einführen. In der Reihe der basisch alkylierten 6-Amino-chinoline hatte dies bereits P. Nickel¹¹⁷⁾ getan. Ziel weiterer Arbeiten waren dihalogenierte Verbindungen (Formelschema 5). So wurde 2,4-Dichlor-5,8-dimethoxy-chinolin (58) aus 2,4-Dihydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin (52)¹⁷⁴⁾ dargestellt.

In die 3-Stellung wurde Chlor jeweils vor dem Ringschluß eingeführt. Durch Ringschluß des aus 2,5-Dimethoxy-anilin (55) und 2-Chlor-acetessigester (56)³⁾ erhaltenen 2-Chlor-3-(2,5-dimethoxy-anilino)-crotonsäureäthylesters (62) wurde 3-Chlor-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-chinaldin (67) hergestellt und dieses in 3,4-Dichlor-5,8-dimethoxy-chinaldin (70) überführt. 3-Chlor-4-methyl-5,8-dimethoxy-carbostyryl (66)¹¹⁷⁾ wurde durch Ringschluß des aus Acetessigsäure-2,5-dimethoxyanilids (60)¹¹⁷⁾ mit SO_2Cl_2 ²⁶⁾ zugänglichen 2-Chlor-acetessigsäure-(2,5-dimethoxy-anilid)¹¹⁷⁾ dargestellt, woraus 2,3-Dichlor-5,8-dimethoxy-4-methyl-chinolin (69)¹¹⁷⁾ erhalten wurde.

Auch nach dem Ringschluß ist eine Einführung von Halogen in die 3-Stellung von 4-Hydroxy-chinolin möglich¹⁴⁰⁾. So ließ sich (52) schon bei Zimmertemperatur in Eisessig glatt zu 3-Brom-2,4-dihydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin (53) bromieren. Versuche, (52) mit SO_2Cl_2 zu 3-Chlor-2,4-dihydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin (57) zu chlorieren,

fürten dagegen zu keinem einheitlichen Reaktionsprodukt, da bei dieser Reaktion wahrscheinlich überwiegend 3,3-Dichlor-2,4-dioxo-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (51) entsteht (vgl. dazu ¹⁷³), aus dem (57) durch Reduktion mit Zink und Salzsäure entstehen sollte. Das zur Komplettierung der Serie erwünschte 2,3,4-Trichlor-5,8-dimethoxy-chinolin (63) konnte jedoch noch nicht in genügender Menge und Reinheit erhalten werden. Aus 3-Brom-2,4-dichlor-5,8-dimethoxy-chinolin (59) ließ sich 3-Brom-2,4,5,8-tetramethoxy-chinolin (64) leicht darstellen. Die Umsetzung verlief hierbei wesentlich schneller als der Austausch von Chlor gegen Methoxy bei (58) ¹¹⁸).

Die Nitrierung führt bei besetzter 5- und 8-Stellung in der Regel zu 6-Nitro-chinolin ¹¹⁷). Sie wurde im allgemeinen in Salpetersäure/Acetanhydrid durchgeführt. Bei Verwendung von 65 proz. Salpetersäure konnte die Ausbeute an 2,3-Dichlor-6-nitro-5,8-dimethoxy-4-methyl-chinolin (68d) ¹¹⁷) auf 55 Proz. verbessert werden, da im Vergleich zu rauchender Salpetersäure weniger Oxydationsprodukte entstehen. Der Ort der Substitution wurde bei 3-Brom-6-nitro-2,4,5,8-tetramethoxy-chinolin (68b) und 2,4-Dichlor-6-nitro-5,8-dimethoxy-chinolin (68a) bewiesen (3.3.).

Die Reduktion zu den Aminen (71 a-e) erfolgte mit Zinn(II)-chlorid ohne Enthalogenieierung. Die Reduktion in Toluol mit Eisenpulver, Eisessig und Wasser ^{73g, 69}) ist in der Regel auch dann anwendbar, wenn gleichzeitig Chlor anwesend ist. Sie wurde wegen der erheblichen Reaktionszeiten hier jedoch nicht verwendet.

Die bei der basischen Alkylierung entstehenden Azomethine wurden mit NaBH_4 reduziert, wobei unter Vermeidung eines zu großen Überschusses an NaBH_4 kaum eine Enthalogenieierung durch das Reagenz und den bei der Aufarbeitung anfallenden Wasserstoff beobachtet wurde. Eine Enthalogenieierung tritt dabei erst unter drastischeren Bedingungen ein ¹⁴⁵).

Aus den öligen Basen wurden wie üblich die Salze mit Naphthalin-1,5-disulfonsäure hergestellt.

2.2. 2-Hydroxy-chinoline

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-4-methyl-carbostyryl (72c) (Formelschema 5) war durch Alkylierung des durch Reduktion aus 6-Nitro-5,8-dimethoxy-4-methyl-carbostyryl (68c) ^{25, 64)} erhaltenen 6-Amino-5,8-dimethoxy-4-methyl-carbostyryl (71c) zugänglich, zum anderen durch saure Hydrolyse von 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-2,5,8-trimethoxy-4-methyl-chinolin (73) ¹¹⁷⁾. (72c) war im Gegensatz zum basisch alkylierten 6-Amino-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-chinaldin ¹³⁶⁾ wesentlich besser darstellbar und auch als freie Base stabil.

2.3. 7-Aminochinoline mit 3-Alkoxy- und 3-Aminosubstituenten

2.3.1. Möglichkeiten zur Darstellung von 3-Methoxy-chinolinen

2.3.1.1. Kondensation von 2-Methoxy-1,3-dicarbonyl- verbindungen mit Anilinen

Der einfachste Weg, zu 3-Methoxy-chinolinen (Formelschema 6) zu gelangen, schien in einer Kondensation von 2,5-Dimethoxy-anilin (55) mit 2-Methoxy-1,3-dicarbonylverbindungen wie z.B. 2-Methoxy-acetessigester (83) ⁵⁾ oder 2-Methoxy-malonester (18) ¹³⁸⁾ zu 3-(2,5-Dimethoxyanilino)-2-methoxy-crotonsäureäthylester (89) bzw. 2-Methoxy-malonsäure-2',5'-dimethoxyanilid (84) und anschließendem Ringschluß zu 4-Hydroxy-3,5,8-trimethoxy-chinaldin (96) bzw. 2,4-Dihydroxy-3,5,8-trimethoxy-chinolin (90) zu bestehen. (83) ist jedoch präparativ aus Acetessigester sehr schwer zugänglich ⁵⁾, so daß für die Synthese von (96) der Weg über 2-Chlor-acetessigester (56) ^{124f)} und (55) zu (62) gewählt wurde. Durch Austausch von Chlor gegen die Methoxygruppe, wie er für 2-Chlor-3-anilino-crotonsäureäthylester ¹⁹⁾ beschrieben wurde ^{18,19)} erhielt man jedoch kein reines Chinolin (89); ein Ringschluß zu (96) gelang nicht.

(18) (Formelschema 3) ist aus Chloressigsäure (12) über Chloressigester (13), Methoxyessigester (15) ⁵⁾ und Kondensation mit Diäthylcarbonat ¹³⁸⁾ zugänglich und wurde als Methoxy-malonsäurediäthyl (19) ¹³⁸⁾ identifiziert ⁴⁾.

4) Der Firma Hoffmann La Roche danke ich für die Überlassung einer Probe von (18).

Ungeeignet erscheint der Weg über Methoxyessigsäure (14) und Methoxy-essigsäurechlorid (17)⁹⁹⁾ zu (15), da hierbei Chlormethyläther (16) als Hauptprodukt entsteht¹¹⁷⁾.

Die Kondensation von (55) mit (18) zu (84) (Formelschema 6) gelang jedoch nicht. Es entstand stets ein Gemisch mehrerer Substanzen (DC), aus dem (84) nicht isoliert werden konnte. Bei einer vorsichtigen Verseifung, die bei der analogen Umsetzung von (55) mit Malonester (74) zum Malonsäure-dimethoxymonoanilid führt, konnte als einziges definiertes Produkt (55) zurückerhalten werden. Ähnliche Erfahrungen wurden bei Kondensationsversuchen von 2-substituierten Acetessigestern mit Anilinen zu 2-substituierten Acetoacetaniliden gemacht¹¹⁸⁾.

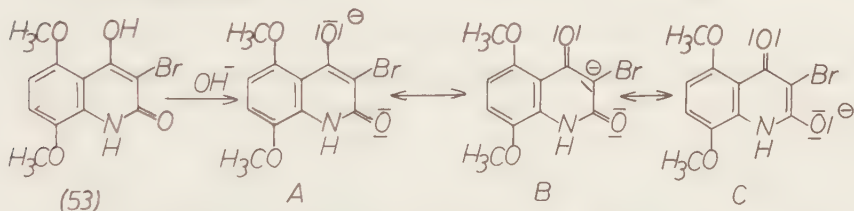
(90), das über das 2,4-Dichlor-3,5,8-trimethoxy-chinolin (97) ein Ausgangsmaterial sowohl für 2,3,4,5,8-Pentamethoxy-chinolin (104) als auch für 3,5,8-Trimethoxy-chinolin (92) wäre, war daher auf diesem Wege nicht zugänglich.

2.3.1.2. Austausch von Brom in 3-Brom-2,4-dihydroxy-chinolin (53)

Als weitere Möglichkeit, zu (90) zu gelangen, bot sich ein Austausch von Brom gegen die Methoxygruppe in (53) (Formelschema 5) an. Durch Erhitzen von (53) in Natriummethoxidlösung ließ sich das Brom - im Gegensatz zu 2- oder 4- gebundenem Chlor - nur sehr langsam abspalten, wie eine potentiometrische Titration des Bromids zeigte. Aus dem Reaktionsgemisch ließ sich jedoch kein Chinolin (90) isolieren, da bei dieser Reaktion wahrscheinlich gleichzeitig eine Ringspaltung auftrat. Der beim Ansäuern des Reaktionsansatzes entstehende Geruch nach aliphatischen Carbonsäuren ließ auf die Entstehung niedermolekularer,

flüchtiger Substanzen schließen. (Auch bei den analog gebauten 3-Brom-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dionen gelang der nukleophile Austausch von Brom nicht ¹⁶⁵⁾).

Möglicherweise läuft die Ringspaltung der Bromabspaltung sogar voraus, denn das in alkalischer Lösung aus (53) entstehende Ion A ist außerordentlich mesomeriefähig, wodurch eine hohe Elektronendichte in der 3-Stellung auftritt, die einen nukleophilen Angriff in 3-Stellung sehr erschweren würde:



Andererseits könnte im alkalischen Milieu bei (53) die für 1,3-Dicarbonylverbindungen typische Spaltung zwischen Carbonyl- und CH-Gruppe auftreten. Eine derartige leichte Ringspaltung tritt auch bei der Darstellung von Isatinen aus 3,3-Dichlor-2,4 dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolinen oder 3-Nitroso-2,4-dihydroxy-chinolinen auf.

2.3.1.3. Oxydation von 6-Nitro-chinolin-N-oxiden

Ein weiterer Zugang zu 3-Hydroxy-chinolinen ergibt sich aus Arbeiten von E. Ochiai u. Mitarb. ¹²³⁾, die durch Oxydation von 6-Nitro-chinolinen mit Wasserstoffperoxid in Eisessig 6-Nitro-3-hydroxy-chinolin-N-oxid erhielten. Voraussetzung für diese Reaktion ist offensichtlich die Bildung eines N-Oxids, dessen Entstehung bei 8-substituierten Chinolinen sterisch gehindert ist ^{122, 117, 174)}. So konnte bei eigenen Versuchen aus 6-Nitro-5,8-dimethoxy-chinolin (91) kein 3-Hydroxy-5,8-dimethoxy-

chinolin-N-oxid (98) erhalten werden, das durch Reduktion zu 6-Amino-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin geführt hätte ⁸⁴⁾. Das für diese Versuche eingesetzte (91) war außer durch die bereits beschriebenen Verfahren ^{150, 117, 82)} auch durch Nitrierung des durch katalytische Enthalo-genierung von (58) erhaltenen 5,8-Dimethoxy-chinolins (85) zugänglich.

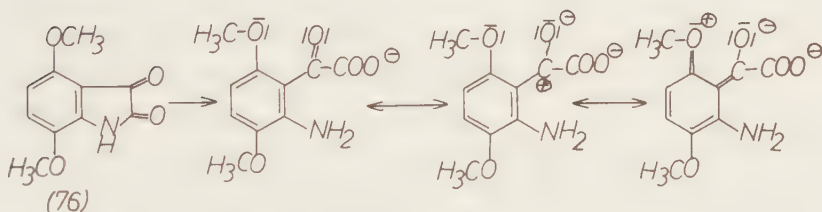
2.3.1.4. Pfitzinger-Reaktion von Isatinen mit α -Halogenketonen

Erfolgreich war dagegen die Synthese eines 3-Hydroxy-chinolins nach der Methode von W. P f i t z i n g e r ¹²⁸⁾. Danach lassen sich in 2-Stellung substituierte Chinolin-4-carbonsäuren durch Umsetzung von Isatinen mit einem Keton in alkalischer Lösung darstellen. Setzt man α -Chlor-ketone ein, dann erhält man unter gleichzeitigem Austausch des Halogens gegen die Hydroxylgruppe 3-Hydroxy-chinoline ^{37, 124g)}.

Das für die Darstellung von 5,8-Dimethoxy-3-hydroxy-chinolinen nötige 4,7-Dimethoxy-isatin (76) wurde in einer zweistufigen Reaktion aus 2,5-Dimethoxy-anilin (55), Hydroxylamin-hydrochlorid und Chloralhydrat über das Oximino-(2,5-dimethoxy-acetanilid) (77) dargestellt, das in konz. Schwefelsäure ringgeschlossen wurde ^{125, 73c)}. Dieser Weg lieferte nur bescheidene Ausbeuten, so daß die bereits ausgearbeitete Methode benutzt wurde. Hierbei wurde (52) ¹⁷⁴⁾ in 3-Stellung zu (75) nitrosiert ^{11, 174)} und durch Kochen in Schwefelsäure in (76) überführt ^{97, 174)}. (76) wurde analog einer Patentvorschrift ¹⁴⁶⁾ ins Calciumsalz überführt und dieses in der Hitze mit äquimolaren Mengen Chloraceton ⁵⁴⁾ behandelt. Die Reaktion verläuft hierbei durch Ringspaltung zum Calciumsalz der substituierten Isatinsäure, Bildung der Schiffschen Base mit Chloraceton und Michael-Kondensation der Ketogruppe der Isatinsäure mit der aktivierten Methylengruppe des Chloracetons. Die Ausbeuten an 3-Hydroxy-5,8-dimethoxy-chinaldin-4-carbonsäure (80) schwanken stark.

Erheblich schlechter verlief die analoge Umsetzung von (76) mit Chlorbrenztraubensäure ^{124g)} in 40 proz. Natronlauge bei Zimmertemperatur ^{37, 124g)} zu 3-Hydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin-4-carbonsäure (78).

Die Ausbeuten bei diesen Reaktionen waren hierbei erwartungsgemäß durchwegs schlechter als bei Modellversuchen mit unsubstituiertem Isatin. Auch R. Z i m m e r m a n n ¹⁷⁴⁾ fand bei der Umsetzung von (76) mit Aceton bzw. Acetophenon erheblich schlechtere Ausbeuten als sie für das unsubstituierte Isatin berichtet werden ^{128, 169)}. Dies könnte eine Erklärung darin finden, daß eine Methoxygruppe in 4-Stellung von (76) die Elektronendichte des reagierenden Carbonylkohlenstoffs erhöht:



Sollte diese Vermutung zutreffen, dann müßte eine 6-Methoxygruppe in (76) einen ähnlich negativen Einfluß haben, wogegen Substituenten in 5- und 7-Stellung die Ausbeuten nicht beeinflussen sollten.

(80) ließ sich durch Erhitzen auf über 220° in Nitrobenzol, Diphy ^{137, 140)} oder besser Diäthylsuccinat ^{124g)} zu 3-Hydroxy-5,8-dimethoxy-chinaldin (88) decarboxylieren. (88) wurde mit Diazomethan ¹²⁵⁾ quantitativ in 3,5,8-Trimethoxy-chinaldin (94) überführt. Eine Methylierung des Ringstickstoffs wird dabei in der Regel nicht beobachtet im Gegensatz zum Arbeiten mit Dimethylsulfat ⁹⁵⁾, wobei jedoch wegen der sterischen Hinderung durch die Substituenten der 2- und 8-Stellung von (88) auch

keine N-Alkylierung zu befürchten wäre ¹¹⁸⁾.

6-Nitro-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-chinaldin (93) sollte durch Umsetzung von 5-Nitro-4,7-dimethoxy-isatin (79) mit Chloraceton über die 6-Nitro-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-chinaldin-4-carbonsäure (87) zugänglich sein. 5-Nitro-isatin ^{73c)} läßt sich durch Nitrierung von Isatin mit Kaliumnitrat in Schwefelsäure leicht darstellen. (76) ließ sich dagegen schonender mit 65 proz. Salpetersäure in Acetanhydrid zu (79) nitrieren. Bei der Pfitzinger-Reaktion entstanden aber uneinheitliche Produkte, aus denen (87) bisher nicht isoliert werden konnte. Insbesondere wurde in heißer, alkalischer Lösung infolge des Einflusses der para-ständigen Nitrogruppe Ammoniak (Geruch) abgespalten.

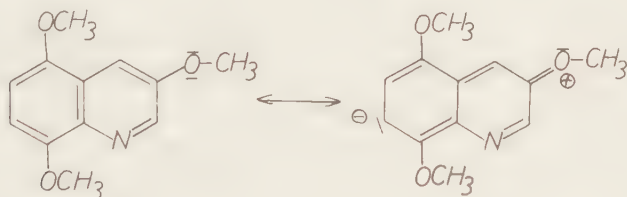
2.3.1.5. Ringerweiterung von Isatinen mit Diazomethan

Ein weiterer Zugang zu 3-Hydroxy-chinolinen ist durch Ringerweiterung von Isatinen mit Diazomethan möglich, wobei man nach F. Arndt und B. Eistert ⁸⁾ ein Gemisch aus 3-Hydroxy-carbostyryl (81) und 3-Methoxy-carbostyryl (82) erhielt. Bei der analogen Reaktion von Diazomethan mit (76) in Alkohol, Benzol, Petroläther, Chloroform oder Äther traten dagegen trotz eines großen Überschusses von Diazomethan nach DC nur Spuren zweier blau fluoreszierender Produkte auf. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur war wegen der oberhalb von +5° rasch verlaufenden Zersetzung des Diazomethans nicht möglich.

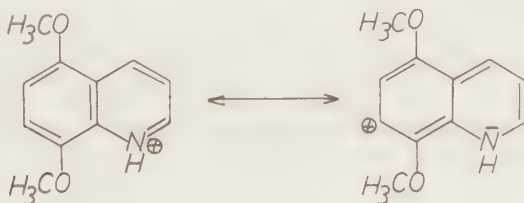
2.3.1.6. Nitrierung von 3,5,8-Trimethoxy-chinolinen, Reduktion und basische Alkylierung

Die Nitrierung von (94) in Salpetersäure/Acetanhydrid lieferte ein einheit-

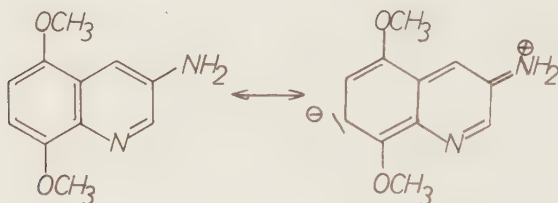
liches Mononitroprodukt, für das nach den Erfahrungen mit solchen Nitrierungen ^{117, 12, 151, 69, 174, 136, 67)} (s. auch 2.1. und 2.2.) die Struktur 6-Nitro-3.5.8-trimethoxy-chinaldin angenommen wurde. Über-raschenderweise zeigt die aus der Nitroverbindung hergestellte basisch alkylierte Verbindung keine Wirksamkeit gegen P. berghei. Dies führte zur Vermutung, daß die Nitrogruppe nicht in die 6-Stellung von (94) eingetreten war. Da auch unter wesentlich drastischeren Bedingungen Nitrogruppen stets in den Benzolteil des Chinolins eintreten, und 4-Nitro-chinoline nur durch Nitrierung der Chinolin-N-oxide gut zugänglich sind ⁴⁴⁾, blieb für die Nitroverbindung von (94) nur die Struktur 7-Nitro-3.5.8-trimethoxy-chinaldin (101) übrig. Die Struktur von (101) und 7-Amino-3.5.8-trimethoxy-chinaldin (102) wurde durch spektroskopische Untersuchungen (3.2.) sowie durch Kernresonanz (3.3.) und Bestimmung der HNP-Werte (3.1.) gesichert. Die Nitrierung in 7-Stellung könnte auf den Einfluß der 3-Methoxygruppe auf die Elektronendichte in 7 zurückgeführt werden:



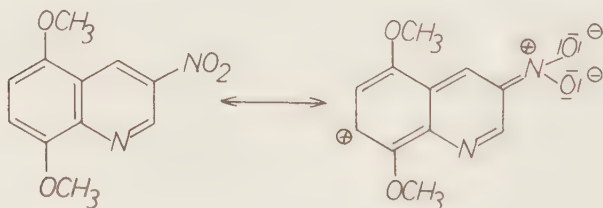
Somit ist der Einfluß der 3-Methoxygruppe dem des protonierten Ringstickstoffs entgegengesetzt, der zu einer Positivierung der 7-Stellung führen müßte. Daraus erklärt sich die ausschließliche Nitrierung in 6 bei 5.8-disubstituierten Chinolinen:



Einen ähnlichen Einfluß wie die Methoxygruppe auf eine elektrophile Substitution sollten z. B. Hydroxy-, Amino-, Dialkylamino- oder Acetylaminogruppen in 3-Stellung haben. Dies wurde für Acetamino experimentell bestätigt.



Dagegen sollte die Nitrierung von 3-Nitro-5,8-dimethoxy-chinolin (115) (Formelschema 7) zu 3,6-Dinitro-5,8-dimethoxy-chinolin führen, aus dem durch Reduktion 3,6-Diamino-5,8-dimethoxy-chinolin zugänglich wäre. Damit wäre ein chemischer Strukturbeweis für 3,7-Diamino-5,8-dimethoxy-chinolin (122) möglich.



2.3.2. 3-Amino-5,8-dimethoxy-chinoline

2.3.2.1. Aus Nitromalonaldehyd:

3-Aminochinoline sind glatt durch Reduktion der entsprechenden 3-Nitrochinoline zugänglich. 3-Nitrochinoline sind nur dann durch direkte Nitrierung von Chinolinen darstellbar, wenn im Pyridinteil Substituenten

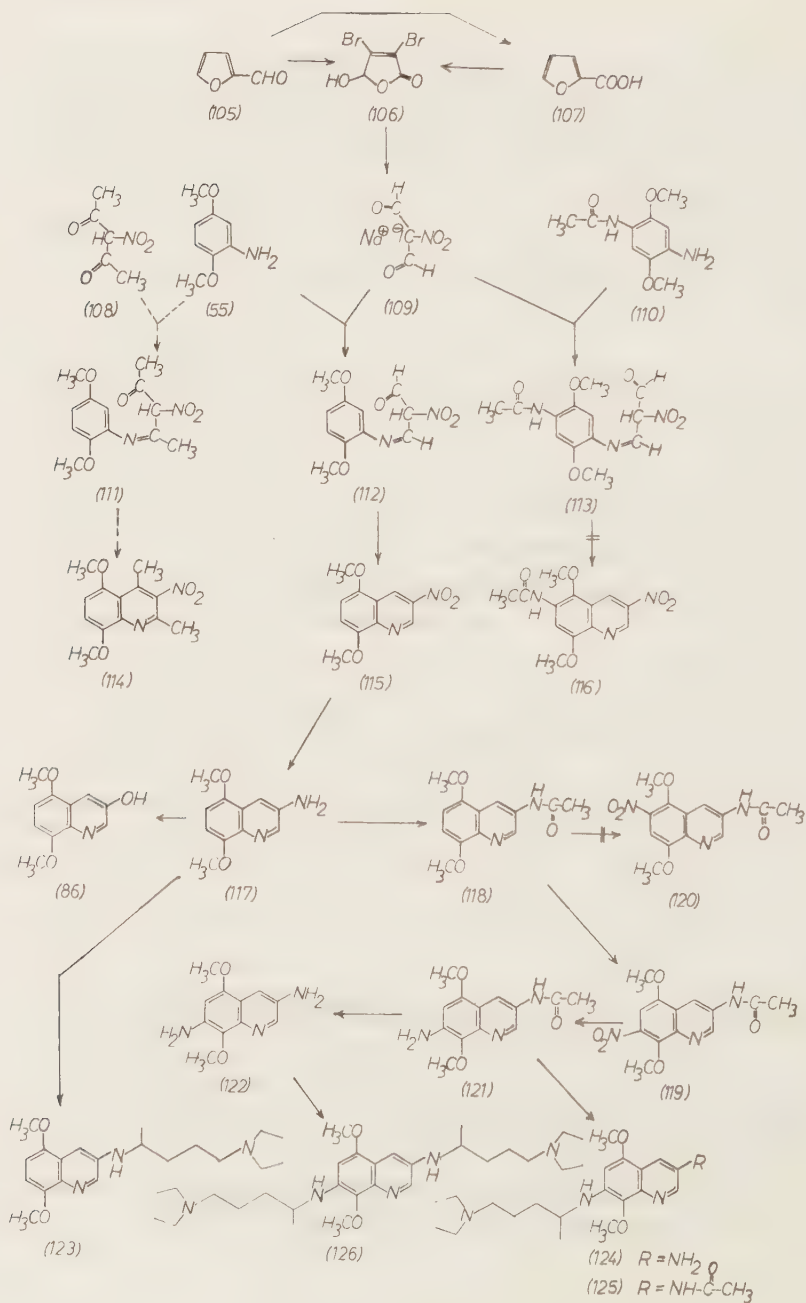
vorhanden sind, die die Reaktionsfähigkeit der 3-Stellung sehr erhöhen, z.B. Hydroxy- oder Aminogruppen in 4 oder 2 und 4 ⁴⁴⁾. In anderen Fällen muß die Nitrogruppe durch Kondensation und Ringschluß eines Anilins mit einer 2-Nitro-1,3-dicarbonylverbindung eingeführt werden. Für die geplante Synthese von (115) und 3-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-dimethylchinolin (114) sind Nitromalonaldehyd (109) und 3-Nitro-pentan-2,4-dion (108) erforderlich.

Das Natriumsalz von (109) wurde nach literaturüblichen Vorschriften, ausgehend von Furfural (105), dargestellt, das durch Disproportionierung in 40 proz. Natronlauge ^{124a)}, durch Oxydation mit Kaliumdichromat in schwefelsaurer Lösung ⁷⁵⁾ oder durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung ^{124a)} in Brenzschleimsäure (107) überführt wurde. Durch Eintropfen von Brom in die wässrige Lösung von (107) erhielt man (unter Bromierung und Decarboxylierung) Mucobromsäure (106) ^{42, 124d)}. (106) ließ sich auch direkt aus (105) darstellen ^{73d)}, wobei die Ausbeuten nur dann vergleichbar mit der Gesamtausbeute der zweistufigen Reaktion waren, wenn (105) unmittelbar vor der Reaktion destilliert wurde. Durch Umsetzung von (106) mit Natriumnitrit in warmer, wässriger Lösung erhielt man (109) ^{68, 124d)}, das mit (55) bzw. 4-Acetamino-2,5-dimethoxy-anilin (110) in salzsaurer Lösung zu den hydrolyse-resistenten Schiff'schen Basen ¹³¹⁾ 3-(2,5-Dimethoxy-phenylimino)-2-nitro-propionaldehyd (112) bzw. 3-(4-Acetamino-2,5-dimethoxy-phenylimino)-2-nitro-propionaldehyd (113) kondensierte.

Der Ringschluß von (112) zu (115) wurde in Polyphosphorsäure analog einer Vorschrift von F.D. Popp und D. Schuyler ¹³¹⁾ ausgeführt. Für das Gelingen ist eine genaue Einhaltung der optimalen Reaktionstemperatur und -zeit erforderlich ⁺⁾ . Ein Ringschluß von (113)

+) Herrn H.-P. Wolff danke ich für die Ermittlung der optimalen Reaktionsbedingungen im Rahmen eines Literaturpräparates.

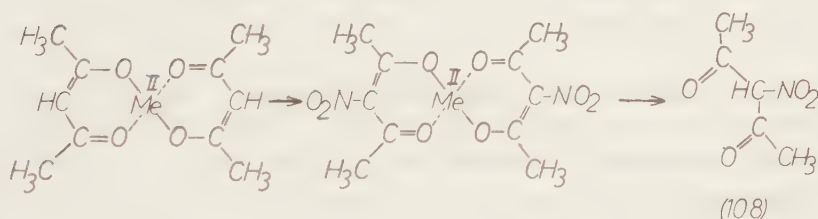
Formelschema 7



zu 3-Nitro-6-acetamino-5,8-dimethoxy-chinolin (116) gelang dagegen nicht.

2.3.2.2. Aus 3-Nitro-pentan-2,4-dion

Für die Synthese von (108) bot sich die Nitrierung von Schwermetallkomplexen des Pentan-2,4-dions an. Von den zahlreichen, in der Literatur beschriebenen Komplexen ³²⁾ wurden das Chrom-(III)-tris-(pentan-2,4-dionat) und das analoge Cobalt-(II)-bis-(pentan-2,4-dionat) dargestellt, die sich als quasiaromatische Verbindungen leicht nitrieren ließen ³³⁾.



Diese Komplexe ließen sich jedoch nur unter drastischen Bedingungen wieder zerstören, so daß sie zur Gewinnung von (108) ungeeignet erschienen. Mit verdünnten Säuren leicht hydrolysierbar ist dagegen Bis-(3-nitropentan-2,4-dion)-Kupfer-(II). Jedoch erhielt man hierbei stets auch den nur halbseitig nitrierten Komplex ³³⁾, der sich durch Kristallisation schlecht abtrennen ließ.

Die Kondensation von (108) mit (55) in Toluol mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator lieferte 3-Nitro-4-(2,5-dimethoxy-phenylimino)-pentan-2-on (111) neben der nicht nitrierten Verbindung, so daß ein Ringschluß

in konz. Schwefelsäure nach DC zwei Produkte ergab, von denen eines fluoreszierte und den gleichen Rf-Wert aufwies wie 5,8-Dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin ¹¹⁷⁾. Eine Trennung des Gemisches erwies sich als schwierig, so daß die Darstellung größerer Mengen von 3-Nitro-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (114) wenig aussichtsreich erschien.

(115) wurde katalytisch mit Raney-Nickel zu 3-Amino-5,8-dimethoxy-chinolin (117) reduziert. Demgegenüber bot die Anwendung anderer Katalysatoren wie Kuhn-Katalysator ^{94, 131)} oder Platinoxid keinerlei Vorteile.

Über (117) lassen sich durch Sandmeyer-Reaktion Halogene, die Cyanogruppe ¹²⁵⁾ oder durch Verkochen des Diazoniumsalzes die Hydroxylgruppe in 3-Stellung einführen. Letztere Reaktion ist ein Weg zu (86) bzw. (92) (Formelschema 6).

Zur Nitrierung wurde (117) durch Acetylierung zu 3-Acetamino-5,8-dimethoxy-chinolin (118) umgesetzt. Auch bei (118) führte die Nitrierung zu 7-Nitro-3-acetamino-5,8-dimethoxy-chinolin (119), das zu 7-Amino-3-acetamino-5,8-dimethoxy-chinolin (121) reduziert wurde. Durch saure Hydrolyse von (121) erhielt man (122).

(117), (122) und (121) wurden auf die schon beschriebene Weise alkyliert zu 3-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinolin (123), 3,7-Bis-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinolin (126), 7-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-3-acetamino-5,8-dimethoxy-chinolin (125). (125) wurde zu 7-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-3-amino-5,8-dimethoxy-chinolin (124) hydrolysiert. (124) und (126) waren nur als Salze stabil.

3. Strukturbeweise für die Stellung der Nitrogruppe bei den neu dargestellten Nitrochinolinen

3.1. Bestimmung der Basizität in Acetonitril

Neben den pK_a - Werten kann auch die Basizität in nichtwässrigen Lösungsmitteln zu Strukturbeweisen bei Chinolinen herangezogen werden ¹¹⁷⁾. Dazu sind vor allem aprotische Lösungsmittel wie Acetonitril, Nitromethan, Nitrobenzol, Aceton u. a. geeignet ⁷⁴⁾. Diese Methode hat den Vorteil, daß auch die Basizität von sehr schwach basischen, in Wasser bzw. verdünnter Säure nicht löslichen Verbindungen - z. B. von Nitrochinolinen - untersucht werden kann.

Nach P. Nickel ¹¹⁷⁾ ergeben sich bei Titrationen in Acetonitril mit $HClO_4$ für die Differenzen der Halbneutralisationspotentiale (ΔHNP) von Nitro- und Aminoquinolinen charakteristische Werte je nach dem Ort der Substitution (Tab. 7, letzte Spalte). Eine unerläßliche Voraussetzung für die Brauchbarkeit der Methode zur Strukturbeweise ist die gute Reproduzierbarkeit der ΔHNP - Werte und eine geringe Substituentenabhängigkeit. Ein Vergleich der Werte der Tabelle 6 zeigt, daß auch die zweite Bedingung gut erfüllt ist. Die Struktur von (47) war bereits auf anderem Wege bewiesen worden.

Da die Titrationskurven von schwach basischen Nitrochinolinen in Acetonitril keine auswertbaren Potentialsprünge aufweisen und in diesen Fällen der theoretische Umschlagspunkt aus der Einwaage berechnet werden muß, wurden zusätzlich die ΔHNP - Werte der Aminoverbindungen und der nicht nitrierten Verbindungen ermittelt. Auch hierbei erhielt man charakteristische Werte in Abhängigkeit vom Ort der Substitution. Ebenso cha-

Tabelle 6

HNP- und Δ HNP - Werte von Chinolinen und deren Nitro- und Amino-Derivaten

Verbindungen	HNP (mV)			Δ HNP (mV)		
	5-H	5-NO ₂	5-NH ₂	NO ₂ -H	H-NH ₂	NO ₂ -NH ₂
6. 8-Dimethoxy-chinaldin						
-						
4-OCH ₃	475	625	410	150	65	195
3-CH ₃	370	515	315	145	55	200
4-CH ₃	-	645	405	-	-	240
4-morpholino	-	565	355	-	-	210
8-Methoxy-2.4-dimethyl-chinolin ⁶⁹⁾	-	490	310	-	-	180
6.8-Dichlor-2.4-dimethyl-chinolin ¹⁴¹⁾	600	765	560	165	40	205
5.8-Dimethoxy-chinoline						
-	3-H	3-NO ₂	3-NH ₂			
-	500	835	475	335	25	360
2-CH ₃ ¹¹⁷⁾	7-H	7-NO ₂	7-NH ₂			
2-CH ₃ -3-OCH ₃	455	695	365	240	90	330 (Lit.: 320 ¹¹⁷⁾)
3-NHCOCH ₃	530	745	440	215	90	300
	520	790	430	270	90	360
2.4-CH ₃ ¹¹⁷⁾	6-H	6-NO ₂	6-NH ₂			
	405	570	350	165	55	220 (Lit.: 190 ¹¹⁷⁾)

Charakteristisch waren die Δ HNP - Werte für die nitrierte und die nicht nitrierte Verbindung. Die Kenntnis dieser Werte ist von Interesse, wenn die entsprechenden Aminoverbindungen nicht zur Verfügung stehen oder schwer zugänglich sind.

Aus Tab. 6 ergeben sich die in Tab. 7 zusammengestellten Orientierungswerte für die Δ HNP - Werte in Abhängigkeit vom Ort der Substitution:

Tabelle 7

Ort der Substitution	Δ HNP (mV)			Literaturwerte ¹¹⁷⁾
	NO ₂ - H	H - NH ₂	NO ₂ - NH ₂	
3	335	25	360	-
5	150	60	210	240
6	165	55	210	200
7	240	90	330	330
8	-	-	-	110

Somit konnte eindeutig bestätigt werden, daß die Nitrierungsprodukte der 6,8-Dimethoxy- bzw. des 6,8-Dichlor-chinolins 5-Nitro-chinoline darstellen. Durch Vergleich der Δ HNP-Werte der vermuteten 7-Amino-chinoline mit dem Δ HNP-Wert eines aus 3-Nitro-2,5-dimethoxy-anilin hergestellten 7-Nitro-5,8-dimethoxy-chinaldins ¹²⁾ und der entsprechenden Aminoverbindung konnten die fraglichen Verbindungen (101) und (119) eindeutig der 7-Nitrochinolin - Reihe zugeordnet werden, womit die Ergebnisse der pK_a -Bestimmungen von N 7 bestätigt wurden.

Die Bestimmung der Halbneutralisationspotentiale erfolgte in Acetonitril.

Hierzu wurden 0,05 mMol der zu untersuchenden Substanz in 20 ml Acetonitril gelöst und mit 0,1 n-Perchlorsäure in Dioxan am Titrigraphen (S. 85) titriert. Von dem aus der Titrationskurve bei 50 Proz. Neutralisation ermittelten Potential + 500 mV wurde das HNP einer am gleichen Tag titrierten Probe Pyramidon abgezogen ¹¹⁷⁾.

3.2. Bestimmung der pK_a - Werte

3.2.1. Potentiometrische Bestimmung

Zur potentiometrischen Bestimmung der pK_a - Werte wurden 0,01 mMol des zu untersuchenden Salzes eines basisch alkylierten Amins in 2 ml 0,3 m KCl - Lösung gelöst, mit 1 ml Wasser und mit Ausnahme der schwach basischen Verbindungen mit 0,05 ml 0,1 n HCl versetzt und die Lösung mit 0,1 n KOH am Titrigraphen (S. 85) titriert. Als Elektroden wurden verwendet die Radiometer-Glaselektrode G 222c und die Radiometer -Kalomelektrode K 4112, die zwischen den Messungen in Wasser aufbewahrt wurden. Die pK_a - Werte wurden graphisch aus den Titrationskurven ermittelt. Hierbei wurde zum pH-Wert vor Beginn der Titration diejenige pH-Differenz hinzugezählt, die sich vom Anfangspunkt bis zu dem Punkt der Titrationskurve ergab, der auf der Mittelparallelen zu den zwei durch die Wendepunkte der Kurve in Laufrichtung des Schreibpapiers gezogenen Geraden lag. Die Glaselektroden wurden mit Hilfe von Puffergemischen nach Küster - Thiel ⁹³⁾ geeicht.

Abbildung 5

UV-Absorption eines basisch alkylierten 5-Aminochinolins
bei verschiedenen pH-Werten



3.2.2. Spektralphotometrische Bestimmung der pK_a - Werte

Abb. 5 zeigt ein für Aminochinoline typisches UV-Spektrum. Darin entspricht das Maximum um die Wellenzahl $\tilde{\nu} = 22$ der an N 1 protonierten Form, das Maximum um $\tilde{\nu} = 28,5$ der nicht protonierten Form. Der pK_a - Wert von N 1 läßt sich graphisch ermitteln, indem man das Spektrum bei zwei pH-Werten, bei denen N 1 mit Sicherheit protoniert bzw. nicht protoniert ist und zwei mittleren pH-Werten mißt. Der pK_a ist gleich dem pH, bei dem die Absorption in der Mitte zwischen der minimalen und maximalen Absorption liegt¹²⁰⁾. Im Idealfall gehen alle Kurven durch den isosbestischen Punkt. Dadurch ist gleichzeitig eine Kontrolle der Meßwerte gegeben. Analog wurden die pK_a (5) - Werte ermittelt.

Zur Messung der UV-Spektren wurden 0,5 ml einer Stammlösung der Konzentration $2 \cdot 10^{-3}$ Mol/l mit 2,5 ml einer Pufferlösung und 4,0 ml Wasser versetzt. Der pH der Lösung wurde mit der Einstabelektrode GK 2321 C des pH Meter 28 der Fa. RADIOMETER, Kopenhagen, gemessen. Für die Aufnahme der UV-Spektren mit dem ZEISS - Spektralphotometer DMR 21 und deren Auswertung danke ich Frau G. Steinau und Frä. L. Brütting.

Aus den UV-Spektren der protonierten und nicht protonierten Nitroverbindungen, die auch bei der Bestimmung der HNP-Werte verwendet wurden, war keine sichere Aussage über die Stellung der Nitrogruppe zu treffen. Die erwarteten, für die Stellung charakteristischen Verschiebungen der Maxima waren zu gering.

3.2.3. Spektrophotometrische Bestimmung der Verteilungskoeffizienten

Zur Bestimmung der Verteilungskoeffizienten der basisch alkylierten Amino-chinoline stellte man sich eine wässrige Lösung der Salze her, die $2 \cdot 10^{-3}$ oder $4 \cdot 10^{-4}$ Mol/l enthielt. Davon wurden 0,5 ml (bei stark lipophilen Substanzen 2,0 ml) in ein Zentrifugenglas mit Schliff gegeben, dazu 0,5 ml (2,0 ml) einer Pufferlösung mit dem pH 6.6, pH 7.0 oder pH 7.4 gegeben und mit 3 ml Wasser verdünnt, wobei eine $2,5 \cdot 10^{-4}$ oder $0,5 \cdot 10^{-4}$ molare Lösung entstand. Diese wurde mit 4 ml organischem Lösungsmittel (n-Octanol, Benzol oder Chloroform) versetzt und 30 Min. lang mit 30 Umdrehungen/Min. um die Querachse gedreht. Nach 15 minütigem Stehen wurde der pH-Wert der wässrigen Phase gemessen und die Extinktion der wässrigen Phase im ZEISS - Spektralphotometer DMR 21 gegen dest. Wasser als Vergleich bestimmt. Eine zweite Probe wurde ohne organisches Lösungsmittel gemessen (E_2).

An einem der isosbestischen Punkte der Absorptionskurven wurden die Extinktionen E_1 und E_2 bestimmt. $\Delta E = E_2 - E_1$. Der Quotient $k = \frac{\Delta E}{E_1}$ ist der Verteilungskoeffizient der Substanzen zwischen organischer Phase und wässriger Phase bei dem bestimmten pH-Wert.

Für die Bestimmung der Verteilungskoeffizienten danke ich Frl. A. Stiegler.

3.3. NMR - Spektren

3.3.1. Ort der Bromierung in (53)

Für den Nachweis, daß bei der Bromierung von (53) das Brom wie erwartet in die 3-Stellung eintrat, diente das NMR-Spektrum des nitrierten Brom-2,4,5,8-tetramethoxy-chinolins (68b) (Tab. 8). Bei dieser Verbindung erscheint das aromatische H bei $\tau = 2,38$. Diese Resonanz stimmt überein mit $\tau = 2,55$ des H 7 von XXXII ¹²⁾, (XXXI) zeigt τ -Werte von 3,44 für H 3 und 2,38 für H 7.

3.3.2. Ort der Nitrierung

In den NMR-Spektren der in Tab. 9 aufgeführten 5,8-Dimethoxy-chinoline unterscheiden sich die Protonen der 6- und 7-Stellung nur geringfügig voneinander, so daß eine Aussage über den Sitz der Nitrogruppe nicht möglich ist.

Durch Einführung einer Nitrogruppe verschoben sich jedoch die Singulette der Protonen der 5- und 8-Methoxygruppe. Es war zu erwarten, daß die τ -Werte der Singulette der Methoxygruppen in 5 und 8 in der gleichen Reihenfolge erscheinen wie die der Protonen in Chinolin. Für deren τ -Werte gilt die absteigende Reihenfolge 3 - 6 - 7 - 5 - 4 - 8 - 2 ¹³⁰⁾.

Für die vermuteten 6-Nitrochinoline ergäbe sich dabei für die 5-Methoxygruppe ein größeres $\Delta\tau$ als für die 8-Methoxygruppe. Bei den authentischen und den vermuteten 7-Nitrochinolinen wäre umgekehrt $\Delta\tau$ für die 8-Methoxygruppe wesentlich größer als für die 5-Methoxygruppe.

Die Zuordnung der Signale zur 5- oder 8-Methoxygruppe und damit der

Tabelle 8

τ -Werte der Protonenresonanz-Signale in den NMR-Spektren

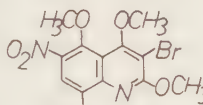
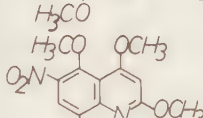
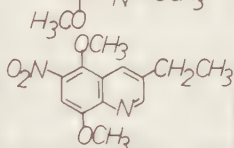
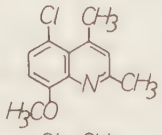
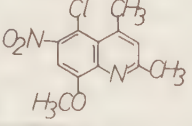
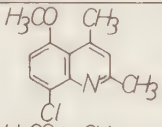
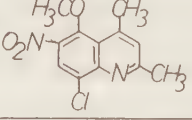
Nr.	Verbindung	2	3	4	6	7	5	8
68b		5,85	-	6,01	-	2,38	6,05	6,11
XXXI ¹¹⁷⁾		5,85	3,44	6,04	-	2,37	6,00	6,10
XXXII ¹²⁾		1,03	-	1,72	-	2,55	5,98	6,05

Tabelle 9

τ -Werte der Protonenresonanz-Signale in den NMR-Spektren

Nr.	Verbindung	2	3	4	6	7	5	8
-	Chinolin ¹³⁰⁾	1,19	2,74	2,00	2,57	2,39	2,32	1,95
XXXIII ¹²⁾	5,8-Dimethoxy- chinoline							
XXXIV ¹²⁾	2-CH ₃ -4-OCH ₃	7,32	3,20	6,05	3,17	2,88	6,15	6,12
XXXV ¹⁵⁴⁾	dto. 6-NO ₂	7,30	3,07	6,03	-	2,42	5,98	6,06
XXXV ¹⁵⁴⁾	dto. 7-NO ₂	7,34	3,12	6,12	2,73	-	6,09	5,62
XXXI ¹¹⁷⁾	6-NO ₂ -2,4-OCH ₃	5,85	3,44	6,04	-	2,37	6,00	6,10
68b	dto. 3-Br	5,85	-	6,01	-	2,38	6,05	6,11
XXXII ¹²⁾	6-NO ₂ -3-C ₂ H ₅	1,03	-	1,72	-	2,55	5,98	6,05
58	2,4-Cl	-	2,40	-	3,10	2,86	6,20	6,10
68a	dto. 6-NO ₂	-	2,18 oder 2,30	-	-	2,30 oder 2,18	6,03	6,03
69	2,3-Cl-4-CH ₃	-	-	7,10	3,13	2,92	6,25	6,09
68d	dto. 6-NO ₂	-	-	7,10	-	2,36	6,10	6,03

Forts. Tabelle 9

Nr.	Verbindung	2	3	4	6	7	5	8
94	2-CH ₃ -3-OCH ₃	7,23	6,22	2,12	3,17	2,98	6,11	6,02
101	dto. 7 (?) -NO ₂	7,29	6,15	2,62 oder 2,26	2,26 oder 2,62	-	6,08	5,56
115	3-NO ₂	0,62	-	0,62	3,02		5,99	6,05
117	3-NH ₂	1,50	6,16	2,42	3,38		6,07	6,16
117-D	3-ND ₂	1,53	-	2,45	3,40		6,08	6,17
117	3-NH ₂ (Rücktausch)	1,54	6,39	2,46	3,40		6,08	6,18
118	3-NHCOCH ₃	0,38	-1,25 (NHCO) 7,73 (CH ₃)	0,64	3,17	2,96	6,21	6,03
119	dto. 7 (?) -NO ₂	0,45	-1,60 (NHCO) 7,7 (CH ₃)	0,66	2,62	-	6,15	5,60
XXXVI ⁶⁹⁾							-	6,02
XXXVII ⁶⁹⁾							-	5,94
XXXVIII ⁶⁹⁾							6,28	-
XXXIX ⁶⁹⁾							6,08	-

endgültige Beweis für die Richtigkeit dieser Annahmen wurde durch Vergleich eines 6-Nitro-8-chlor-5-methoxy-chinolins ⁶⁹⁾ mit einem 6-Nitro-5-chlor-8-methoxy-chinolin ⁶⁹⁾ und den entsprechenden nicht nitrierten Verbindungen erbracht. Diese Ergebnisse stützen somit die Strukturannahmen aus pK_a -Werten und HNP-Werten.

In Tab. 10 finden sich die Differenzen der τ -Werte der nitrierten im Vergleich zu den nicht nitrierten Verbindungen:

Tabelle 10

Verbindungen	$\Delta\tau$ für H 7	$\Delta\tau$ für 5-OCH ₃	$\Delta\tau$ für 8-OCH ₃
6-NO ₂ / 6-H			
XXXIV / XXXIII	0,46	0,17	0,06
58 / 68a	0,56	0,17	0,07
69 / 68d	0,56	0,15	0,06
7-NO ₂ / 7-H	für H 6		
XXXIII / XXXV	0,44	0,06	0,50
94 / 101	0,65	0,03	0,46
110 / 119	0,55	0,06	0,43

Für die mit dem 60 MHz-Gerät der Firma JEOL, Tokio, im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg erhaltenen ¹H-NMR-Spektren und deren Diskussion danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. K. Geibel sehr herzlich. - Als Lösungsmittel dienten CDCl₃, Pyridin und DMSO, als innerer Standard TMS.

4. Oxydation von basisch alkylierten Aminochinolinen

4.1. Verfahren

Die Bestimmung der Oxydationsgeschwindigkeit erfolgte in Mikroansätzen potentiometrisch am Titrigraphen der Fa. RADIOMETER in einem temperierbaren Titriergefäß, das mit einem Faraday-Käfig abgeschirmt war, unter Verwendung der Mikrobürette ABU 12 der RADIOMETER-Glaselektrode G 222 C und der RADIOMETER-Kalomelektrode K 4112. Der Papiervorschub am Schreiber SBR 2 c wurde der Oxydationsgeschwindigkeit angepaßt und lag zwischen 1,25 mm/Min. und 40 mm/Min.

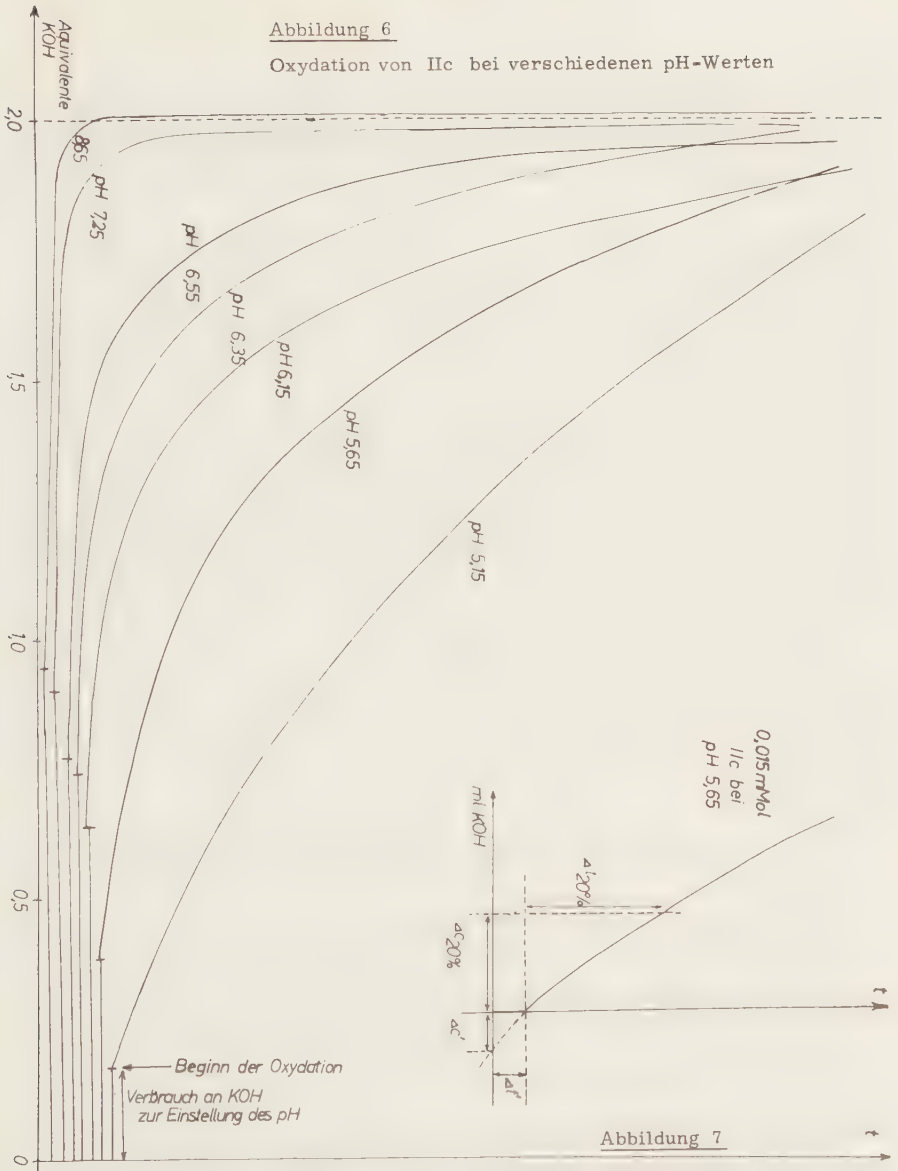
Es wurden 0,015 mMol des Salzes des basisch alkylierten Aminochinolins in 2,0 ml Wasser gelöst, und durch Zugabe von 0,1 n KOH wurde der gewünschte pH-Wert eingestellt. Unter pH-stat-Bedingungen wurden 2,0 ml einer Lösung zugegeben, die 0,10 Mol/l $K_3[Fe(CN)_6]$ und 0,02 Mol/l $K_4[Fe(CN)_6]$ enthielt, und gleichzeitig der Papiervorschub betätigt. Dabei floß aus der Bürette eine dem OH^- -Verbrauch im Reaktionsgefäß entsprechende Menge 0,1 n KOH nach, so daß der pH-Wert stets konstant blieb.

4.2. Auswertung und Diskussion

Nach dem Reaktionsschema (Abb. 3) wird ein Äquivalent Lauge zur Bindung der Protonen am N 1 verbraucht, bei der Oxydation von IIc zu VI werden zwei Protonen frei, von denen eines an das entstehende Diamin XXII gebunden wird. Bei der pH-stat-Titration müßten daher zur Einstellung des

Abbildung 6

Oxydation von Ilc bei verschiedenen pH-Werten



Graphische Auswertung der pH-stat-Kurven

Ausgangs-pH-Werts und zur Oxydation insgesamt zwei Äquivalente Lauge für 1 Mol IIc verbraucht werden. Diese Erwartungen wurden durch die bei pH 4-7 durchgeführten vollständigen Oxydationen bestätigt (Abb. 6).

Kommt der pH in die Nähe des pK_a der tertiären Aminogruppe, sollten bis zu drei Äquivalente Lauge verbraucht werden. Bei diesen pH-Werten laufen aber wahrscheinlich protonenliefernde Neben- und Folgereaktionen ab, z. B. die Hydrolyse des vinylogenen Esters VI zur stark sauren Verbindung VIIa.

Zur Auswertung der so erhaltenen Oxydationskurven (Abb. 7) wurde aus der Einwaage der Laugeverbrauch berechnet, der einem 20 proz. theoretischem Umsatz $\Delta c_{20\%}$ der Substanz entsprach. Hierzu war die Zeit t_{Ox} in Min. erforderlich, die aus dem Papiervorschub berechnet wurde. Nach

$$v = \frac{dc}{dt} \approx \frac{\Delta c_{20\%}}{\Delta t_{20\%}} \quad \text{Mol l}^{-1} \text{ s}^{-1} \quad (1)$$

wurden die Reaktionsgeschwindigkeiten der Tab. 5 berechnet, wobei der Reziprokwert der Zeit $\Delta t_{20\%}$ mit dem Faktor f multipliziert wurde:

$$\begin{aligned} v &= 15 \cdot 10^{-3} \text{ mMol} \cdot \frac{20\%}{100\%} \cdot \frac{1}{4 \text{ ml}} \cdot \frac{1}{60 \cdot \Delta t_{20\%} \text{ s}} = \\ &= 1,25 \cdot 10^{-5} \cdot \frac{1}{\Delta t_{20\%}} = \\ &= f \cdot \frac{1}{\Delta t_{20\%}} \quad \text{Mol l}^{-1} \text{ s}^{-1} \quad (2) \end{aligned}$$

Da die Abnahme der Konzentration der Ausgangsverbindung nach dem Nernst-schen Gesetz ²³⁾ zu einer Verlangsamung von v führt, die asymptotisch gegen Null geht, ist es wünschenswert, nur sehr geringe Mengen der Sub-

stanz umzusetzen. Aus Gründen einer guten Meßbarkeit und eines vertretbaren Zeitaufwands wurden einheitlich 20 Proz. umgesetzt. Dies war zulässig, da es hierbei nur auf relative Werte, nicht auf absolute Genauigkeit ankam.

Die Volumenänderung der Lösung während der Einstellung des pH-Werts und der Titration betrug nur maximal 5 Proz. und war somit vernachlässigbar gering.

Da die Substanzen bei sehr unterschiedlichen pH-Werten titriert werden mußten, wurde die Oxydationslösung (pH ca. 7,5) vor Zugabe zum Reaktionsansatz nicht auf dessen pH eingestellt. Der Zusatz der nicht isohydrischen Lösung verursachte eine leichte pH-Verschiebung, die durch die bei der Oxydation einer geringen Menge des Substrats freiwerdenden Protonen in der Zeit $\Delta t'$ ausgeglichen wurde. Durch Interpolation läßt sich aus der Titrationskurve die während dieser Zeit umgesetzte Substanzmenge $\Delta c'$ ermitteln. Diese war jedoch selbst bei niedrigen pH-Werten stets < 5 Proz., so daß der dadurch verursachte Fehler vernachlässigbar gering war.

4.3. Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit vom pH

Aus ersten Untersuchungen war bekannt ¹¹⁸⁾, daß nur die freie Base oxydierbar ist, deren Konzentration vom pK_a -Wert der Verbindung und vom pH der Lösung abhängt. Es war zu vermuten, daß die Reaktionsgeschwindigkeit v direkt proportional der Konzentration $[B]$ der nicht protonierten Form und umgekehrt proportional der Konzentration $[BH^+]$ der protonierten Form ist:

$$v = \frac{dc}{dt} = -k \frac{[B]}{[BH^+]} \quad (3)$$

Der Quotient $\frac{[B]}{[BH^+]}$ steht nach der Henderson - Hasselbalch'schen Gleichung²³⁾ mit dem pH in Beziehung:

$$pH = pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \quad (4)$$

Somit ist

$$\log \frac{[B]}{[BH^+]} = pH - pK_a \quad (5)$$

Eingesetzt in Gl. (3) :

$$v = -k \cdot 10^{pH - pK_a} \quad (6)$$

oder

$$v = - (pH - pK_a) \cdot \log k \quad (7)$$

Da $\angle c$ bei den verschiedenen Verbindungen in erster Näherung konstant war, kann Gl. (7) zum Zwecke einer rascheren Auswertbarkeit mit Hilfe von Gl. (2) umgeformt werden zu

$$\log t_{20\%} = - (pK_a - pH) \cdot \log k + \log f \quad (8)$$

Die lineare Abhängigkeit des Logarithmus der Reaktionszeit von der Differenz aus pK_a und pH-Wert konnte experimentell für IIc und (50a) bestätigt werden.

Dadurch ist es möglich geworden, v für verschiedene basisch alkylierte Aminochinoline in einem weiten pH-Bereich miteinander zu vergleichen. Insbesondere kann nun v auch für solche pH-Werte graphisch interpoliert werden, die wegen der Trägheit der Meßanordnung nicht direkt bestimmt werden können. Dies sind vor allem auch die physiologisch interessanten pH-Werte. Die in Tab. 5 für pH 5 und 6 angegebenen Werte wurden meist durch Interpolation erhalten. Abb. 4 zeigt die aus den Meßwerten konstruierten Kurven.

Die Steigung $\frac{\log v}{\text{pH}}$ dieser Geraden variierte sehr stark, doch lassen sich bei den untersuchten Verbindungen deutlich mehrere Gruppen unterscheiden:

1. Für IIc und andere 6-Aminochinoline mit H oder Alkyl in 2-, 3- und 4-Stellung beträgt die Steigung ≈ 1 . Dies würde bedeuten, daß $v \sim \frac{1}{[H^+]}$ ist.
2. Für die 5-Aminochinoline ist $\log v/\text{pH} \approx 2$. Damit wäre $v \sim \frac{1}{[H^+]^2}$.
Die Oxydation verläuft selbst dann rasch, wenn in 6-Stellung kein Substituent vorhanden ist, während sie bei den analogen 6-Aminochinolen mit freier 5-Stellung merklich kleiner ist. Daraus ist zu schließen, daß aus (50f) möglicherweise das p-Chinon entsteht. Auffällig ist weiterhin die starke pH-Abhängigkeit von $\log v$ bei (50b).
3. Bei in 2, 3 und 4 halogen- oder alkoxy-substituierten 6-Aminochinolen ist $\log v/\text{pH} < 1$, sie zeigen also eine geringe pH-Abhängigkeit.
4. Abweichend vom Verhalten der übrigen untersuchten basisch alkylierten 7-Aminochinoline zeigt die in 3-Stellung alkoxy-substituierte Verbindung (103) eine negative Steigung, ebenso das basisch alkylierte 3-Amino-5.8-dimethoxy-chinolin (123), bei dem die Oxydation erst im stark alkalischen Milieu einsetzt.

4.4. Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit von der Temperatur

Die Meßwerte der Tab. 5 beziehen sich auf Zimmertemperatur. Zur Annäherung des Modells an physiologische Verhältnisse ist es aber wünschenswert, v von verschiedenen Substanzen bei der gleichen Temperatur - z.B. 37° - vergleichen zu können.

Nach Arrhenius lautet die Beziehung zwischen den Geschwindigkeitskonstanten k_1 und k_2 bei den Temperaturen T_1 und T_2 ⁹⁶⁾

$$\lg \frac{k_2}{k_1} = \frac{E_A}{2,303 R} \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right) \quad (9)$$

wobei die Aktivierungsenergie E_A aus dem Anstieg $-\frac{E_A}{2,303 R}$

der Geraden im Diagramm $\lg k/T^{-1}$ bestimmt werden kann.

Für k ergibt sich aus Gl. (3) :

$$k = - \frac{\Delta c}{\Delta t} \frac{[BH^+]}{[B]} \quad (10)$$

wobei aus Gl. (4)

$$[B] \% = \frac{100}{10^{pK_a - pH} + 1} \quad \text{und} \quad [BH^+] \% = 100 - [B] \quad (11) (12)$$

folgt, deren Werte Tabellen entnommen werden können ²⁾.

Nach Gl. (9) ist

$$E_A = \frac{\lg \frac{k_2}{k_1}}{\left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right)} \cdot 2,303 R, \quad (13)$$

woraus sich nach Gl. (9) k_x bei einer beliebigen Temperatur T_x berechnen läßt:

$$\lg k_x = \frac{E_A}{2,303 R} \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_x} \right) + \lg k_1. \quad (14)$$

Um Rechnungsoperationen zu vermeiden, wurde k_x für T_x graphisch ermittelt. Wenn k_1 und T_1 konstant bleiben, folgt aus Gl. (14)

$$\lg k_x = - (\text{const.}) \frac{1}{T_x} + (\text{const.})' \quad (15)$$

und, da nach Gl. (10) $\Delta c \frac{[BH^+]}{[B]}$ konstant bleibt,

$$\log t_{20\%} = (\text{const.}) \frac{1}{T_x} + (\text{const.})'' \quad (16)$$

Trägt man $\log t_{20\%}$ bei verschiedenen Temperaturen gegen T^{-1} auf, so erhält man eine Gerade, deren Verlauf für praktische Zwecke durch drei Meßpunkte bestimmt wurde. Auch hier erhielt man unterschiedliche Steigungen für IIc, (50a) und (50b).

4.5. Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit vom pK_a

Es war zu vermuten, daß bei der Oxydation der basisch alkylierten Amino-chinoline die Abgabe der Elektronen über den aromatischen Stickstoff des nichtprotonierten Chinolins erfolgt. Dies sollte umso leichter möglich sein, je höher die Elektronendichte des aromatischen Stickstoffs ist. Diese wird jedoch entscheidend beeinflusst durch die Basizität des N1. Sollte v der Basizität der Verbindungen proportional sein, dann müßte die Hammett-Gleichung ²³⁾

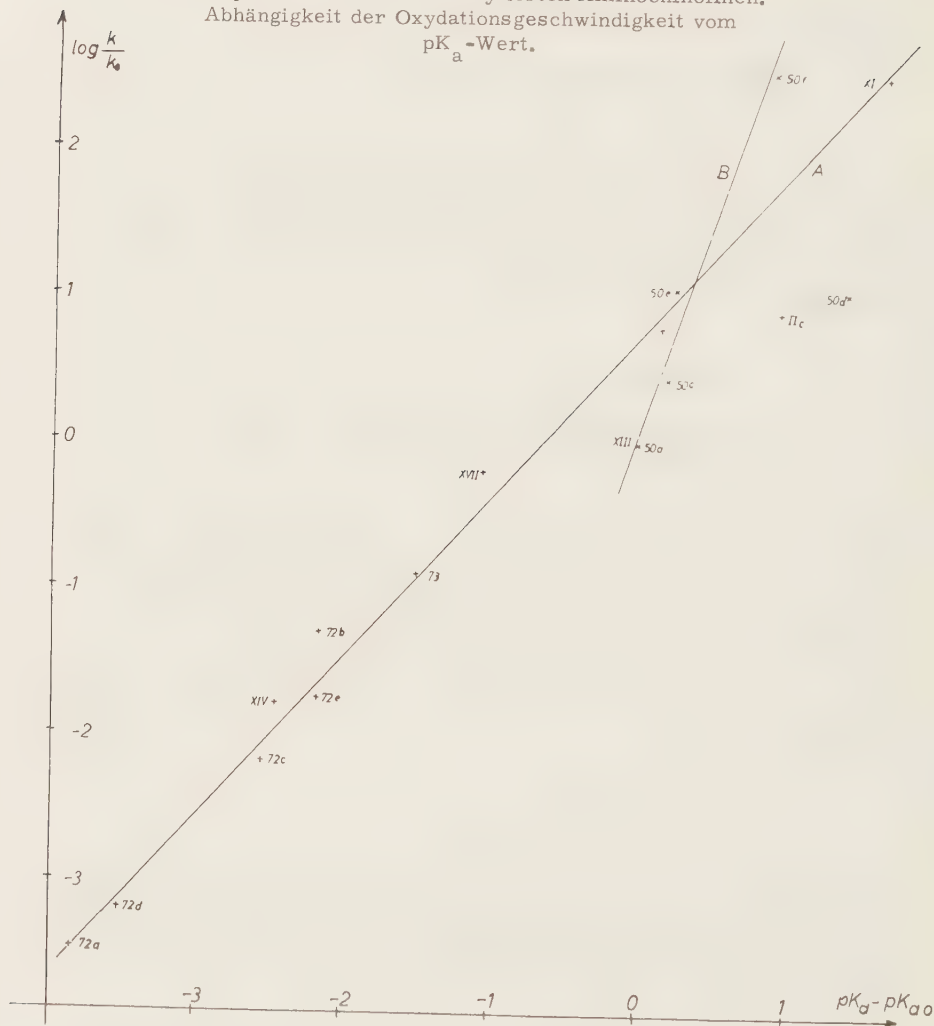
$$\log \frac{k}{k_o} = \rho \log \frac{K_a}{K_{ao}} \quad (17)$$

gültig sein. Darin ist ρ eine Reaktionskonstante und $\log K_a/K_{ao} = \sigma$ eine Substitutionskonstante, wobei k_o die Geschwindigkeitskonstante der Oxydation und K_{ao} die Säurekonstante der in 2, 3 und 4 unsubstituierten Verbindung ist.

k wurde durch Interpolation von v auf den pH gewonnen, der dem pK_a gleich ist, so daß nach Gl. (3) $[B] = [BH^+]$ und $k = v$ ist (Tab. 5).

Abbildung 8

Oxydation von basisch alkylierten Aminochinolinen.
Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit vom
 pK_a -Wert.



Kurve A = 6-Aminochinoline

Kurve B = 5-Aminochinoline

Trägt man $\log k/k_0$ gegen σ auf, so erhält man in der Tat in erster Näherung eine Gerade (Abb. 8).

Die Streuung der Meßwerte sollte hierbei erheblich sein, da gleichzeitig drei Substituenten im Pyridinring geändert werden, deren Einfluß auf die Elektronendichten der beiden Stickstoffe unterschiedlich ist. Die Übereinstimmung sollte besser sein, wenn nur jeweils eine Stellung im Heterocyclus variiert wird. Dies wäre an einer entsprechenden Serie nachzuprüfen. Die Abweichungen von der erwarteten Geraden sind bei den 5-Aminochinolinolinen tatsächlich erheblich geringer, bei denen nur Substituenten in 3 und 4 geändert wurden.

Dennoch läßt sich aus diesen Berechnungen an den untersuchten Aminochinolinolinen, deren pK - Werte sich über einen Bereich von über 5,5 pK - Einheiten erstrecken, eindeutig die Regel ableiten, daß im allgemeinen Verbindungen umso schneller oxydiert werden, je größer ihr pK_a - Wert ist, und umso langsamer, je kleiner dieser ist.

Die Reaktionskonstante ρ beträgt hierbei bei den 6-Aminochinolinolinen 1,0 und bei den 5-Aminochinolinolinen ca. 2 .

EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeine Angaben

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Zu ihrer Bestimmung diente ein Kupferblock nach Lindström.

Die Titration der Basen in wasserfreien Lösungsmitteln wurde am Titri-graph, bestehend aus Titrator TTT 1c, Autobürette ABU 1c oder ABU 12 mit Abschirmsatz und Schreiber SBR 2c, der Firma RADIOMETER, Kopenhagen, durchgeführt. Als Elektroden dienten die RADIOMETER - Glaselektrode G 202 c und die RADIOMETER - Kalomelelektrode K 401, die in Wasser aufbewahrt wurden. Als Lösungsmittel dienten Eisessig, Acetanhydrid oder Acetonitril. Letzteres wurde nach zweitägigem Stehen über P_2O_5 (20 g/l) über eine 40 cm Vigreux-Kolonne destilliert. Titriert wurde mit einer 0,1 n $HClO_4$ - Lösung in wasserfreiem Dioxan, die gegen Kaliumhydrogenphthalat als Urätersubstanz in wasserfreiem Eisessig eingestellt wurde.

Die Titration der Salze erfolgte in wässriger Lösung mit 0,1 n KOH unter Verwendung der genannten Elektroden.

Bei den Halogenidbestimmungen wurde ein Aufschluß in der Wurzschmitt-Bombe durchgeführt und bei Gegenwart von Brom das teilweise entstandene Bromat mit Zink im schwefelsauren Medium zum Bromid reduziert. Die mit verd. Salpetersäure angesäuerte Lösung wurde an der Silber-elektrode potentiometrisch mit 0,1 n $AgNO_3$ - Lösung titriert. Als Be-zugselektrode diente die RADIOMETER - Kalomelelektrode K 401.

Die angegebenen Stickstoffbestimmungen nach D u m a s wurden bei E. Pascher, Bonn, ausgeführt. Zu ihrer Berechnung lag die Atomge-

wichtstabelle mit dem Wert $C = 12,011$ zugrunde.

Analysenproben wurden, wenn nicht anders angegeben, 24 Stunden über P_2O_5 i. Vak. bei Zimmertemperatur getrocknet.

Die berechneten Molekulargewichte sind auf zwei Stellen, die Äquivalentgewichte auf eine Stelle nach dem Komma angegeben, die letzte Stelle ist aufgerundet.

Die Brechungsindices der Flüssigkeiten wurden mit dem LEITZ - Mikrorefraktometer nach Jelley bestimmt.

Für Dünnschichtchromatogramme (DC) wurde Kieselgel G nach Stahl der Firma E. Merck AG, Darmstadt, verwendet. Die Chromatogramme wurden in luftdicht verschlossenen, mit Filtrierpapier ausgekleideten Trennkammern entwickelt. Die Steighöhen wurden als h_{Rf} -Werte = $100 \cdot R_f$ angegeben. Zur Entwicklung der Chromatogramme dienten folgende Lösungsmittelgemische ¹⁵⁷⁾:

Fließmittel I	=	Benzol/Diäthylamin	90 + 10
Fließmittel II	=	Benzol/Pyridin/Methanol	60 + 20 + 20
Fließmittel III	=	Benzol/Methanol	95 + 5
Fließmittel IV	=	Benzol/Isopropanol	80 + 20
Fließmittel V	=	Benzol/Eisessig/Methanol	80 + 10 + 10
Fließmittel VI	=	Benzol/Pyridin	90 + 10
Fließmittel VII	=	Benzol/Cyclohexan	50 + 50
Fließmittel VIII	=	Benzol	

Als Sprühreagenzien dienten:

Sprühreagenz 1	=	0,04 proz. Fluoreszein-Natrium-Lösung
Sprühreagenz 2	=	4-Dimethylaminobenzaldehyd-Salzsäure für Arylamine ⁹⁾
Sprühreagenz 3	=	10 proz., schwach salzsaure Natrium- nitritlösung ¹⁶⁹⁾

- Sprühreagenz 4 = 0,5 proz. β -Naphthollösung in n-KOH ¹⁶⁹⁾
Sprühreagenz 5 = Dragendorffs Reagenz ⁹⁾
Sprühreagenz 6 = saure, äthanolische 2.4-Dinitrophenyl-
hydrazin-Lösung

Zum Nachweis wurden die entwickelten Chromatogramme unter UV - Bestrahlung im Fluotest-Gerät "Original Hanau" der Quarzlampen GmbH, Hanau, betrachtet. Fluoreszierende Flecken wurden umrandet. Anschließend wurden die Platten mit Sprühreagenz 1 besprüht und im UV-Licht bei 254 oder 360 nm betrachtet. Nicht fluoreszierende Flecken erschienen dabei als dunkle Flecken auf gelbgrün fluoreszierendem Untergrund.

Gaschromatographische Reinheitsprüfungen (GC) von Flüssigkeiten wurden an einem F & M - Doppelsäulen-Gaschromatograph Modell 700 mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor und einer Stahlsäule von 4 ft x 1/4 inch mit 10 proz. Silicongummi SE-30 ant auf Chromosorb W (60-80 mesh) ausgeführt. Es wurden 1 - 5 μ l unverdünnt eingespritzt.

Für die gaschromatographische Reinheitsprüfung von Chinolinen mit Hilfe des Gaschromatographen 5755 (mit Doppelflammenionisationsdetektor) der Firma HEWLETT-PACKARD GmbH., Böblingen, an einer 180 cm Glassäule mit 4 proz. OV-1 auf Chromosorb W/HP 80-100 mesh danke ich Herrn Dr. H. P a u l u s. Es wurden 1-10 proz. Lösungen in Benzol eingespritzt.

Die Säulenchromatographie erfolgte an neutralem oder saurem Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe 1, der Firma M. WOELM. Bei der Elution wurden in der Regel Fraktionen von 30 - 80 ml aufgefangen.

Die präparative Dünnschichtchromatographie erfolgte auf 20 x 20 cm großen Glasplatten, deren Kanten durch aufgeklebte Glasstreifen erhöht waren, und die mit 80 ml einer Suspension aus 150 g Kieselgel PF 254 für die präparative Schichtchromatographie der Firma E. MERCK

und 370 ml Wasser ausgegossen wurden. Die an der Luft vorgetrockneten Platten wurden im Vakuumtrockenschrank getrocknet und vor Gebrauch bei 120° aktiviert. Die Trockenschichtdicke betrug 4 mm. Die Entwicklung erfolgte in luftdicht verschlossenen, mit Filtrierpapier ausgekleideten Trennkammern. Nach dem Entwickeln und Trocknen wurde die gewünschte Zone ausgekratzt und die adsorbierte Substanz mit Methanol vom Kieselgel abgelöst.

Unter Vakuum (i. Vak.) ist das mit der Wasserstrahlpumpe erreichbare Vakuum zu verstehen. Zum Eindampfen i. Vak. wurde in der Regel ein BÜCHI-ROTAVAPOR R verwendet mit einer Wasserbadtemperatur von wahlweise 30 - 90°.

Unter Ligroin ist das bei 90-100°, unter Benzin das bei 60-70° und unter Petroläther das bei 40-60° siedende Gemisch flüssiger Paraffinkohlenwasserstoffe zu verstehen. Unter Äthanol ist 96 proz. Äthanol, vergällt mit 1 Proz. Petroläther, unter Diphyll eine Mischung aus 73 Teilen Diphenyläther und 27 Teilen Diphenyl, unter Diglyme 96 proz. Diäthylenglycoldimethyläther zu verstehen. Chloroform und Aktivkohle = Medizinische Kohle standen als Präparate mit der im DAB 7 geforderten Qualität zur Verfügung. Es wurden verwendet "Raney-Nickel, gebrauchsfertig" der Farbenfabriken BAYER AG, "Eisen, chemisch rein, durch Reduktion hergestellt, DAB 6" der Firma RIEDEL-DE HAEN AG und als "Kuhn-Katalysator" das Präparat der Firma DEGUSSA aus Bariumsulfat mit 5 Proz. Palladium. Das Chlorwasserstoffgas wurde zum Trocknen durch eine Gaswaschflasche mit konz. Schwefelsäure geleitet.

Die Hydrierungen unter Druck wurden mit einer PARR-Apparatur der Firma PARR-INSTRUMENT-COMPANY Inc., Moline, Illinois, USA, durchgeführt.

2. Ausgangsprodukte

2,4-Dihydroxyazobenzol (5) ⁹⁰⁾

a) Benzoldiazoniumchlorid - Lösung

46,5 g (0,5 Mol) Anilin und 100 ml konz. Salzsäure wurden unter Rühren in 1 kg Eis eingetragen. Dazu ließ man innerhalb von 5 Min. eine Lösung von 40 g (0,58 Mol) Natriumnitrit in 150 ml Wasser zulaufen. Nach 30 Min. kräftigem Rühren gab man zur Zerstörung des überschüssigen Nitrits 20 g Harnstoff zu und rührte, bis kein Stickstoff mehr entwich.

b) 2,4-Dihydroxy-azobenzol

Zur Diazoniumsalzlösung setzte man unter Rühren in Anteilen 55 g (0,5 Mol) Resorzin (1) zu. Nach Abfiltrieren eines geringfügigen rötlichen Niederschlags ließ man die klare Lösung innerhalb von 5 Min. unter starkem Rühren zu einer kalten Lösung von 150 g Natriumhydroxid in 3 l Wasser zulaufen. Durch Zutropfen von 400 ml konz. Salzsäure fällte man (5) als voluminöses, hellrotes Produkt aus. Das abgenutschte, neutralgewaschene und bei 100° getrocknete Rohprodukt wurde in 250 ml Methanol gelöst, filtriert und heiß mit 250 ml Wasser versetzt. Beim Abkühlen fielen 75 g (70 % d. Th.) rote Nadeln vom Schmp. 160°C aus (Ausbeute Lit.: 64,5 %; Schmp. Lit.: 161°C ⁹⁰⁾).

DC (VIII) hRf 40.

2.4-Dimethoxy-azobenzol (7) ⁷²⁾

39,6 g (0,2 Mol) (5), 30 g (0,24 Mol) Dimethylsulfat und 70 g Kaliumcarbonat wurden unter Rühren und Rückfluß in 250 ml Aceton 3 Stunden erhitzt. Sodann gab man durch den Kühler weitere 30 g (0,24 Mol) Dimethylsulfat zu und rührte weitere 8-10 Stunden, bis nach DC kein (6) mehr nachweisbar war. Nach dem Abkühlen nutschte man vom Kaliumcarbonat-Kaliummethylsulfat - Niederschlag ab, wusch mit Aceton nach und dampfte zur Trockne ein. Die tiefdunkelrote Kristallmasse wurde 3 mal mit je 50 ml Ligroin ausgekocht. Nach dem Abfiltrieren und Erkalten schieden sich ziegelrote Kristallnadeln vom Schmp. 88-90°C (Schmp. Lit.: 90°C ⁷²⁾) in einer Ausbeute von 80 % ab. DC (VIII) hRf 45; hRf (5) 15; hRf (6) 80 .

2.4-Dimethoxy-nitrobenzol (3) ¹⁰¹⁾

80 g (0,33 Mol) Kupfer-(II)-nitrat-trihydrat wurden in 600 ml Acetanhydrid suspendiert. Nach 5 bis 10 Min. begann die Temperatur zu steigen, wobei die Farbe von hellblau nach grün umschlug. Durch Kühlung mit Eiswasser wurde die Temperatur auf 20°C gehalten. Nach Beendigung der exothermen Reaktion wurde eine Lösung von 69 g (0,5 Mol) Resorcindimethyläther (2) in 100 ml Acetanhydrid so zutropft, daß die Temperatur 15-20°C betrug (Zutropfdauer ca. 30 Min.). Danach wurde 4 Stunden bei Zimmertemperatur weitergerührt, das ausgefallene Kupfer-(II)-acetat abgenutscht und mit 50 ml Aceton gewaschen. Das grüne Filtrat wurde auf 3 - 4 kg Eis gegossen, es wurden 20 ml Pyridin zugegeben und 1 - 2 Stunden bis zur Zersetzung des Acetanhydrids weitergerührt. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und noch feucht in einer Mischung aus 100 ml Wasser, 100 ml Methanol und 100 ml konz. Salzsäure suspendiert. Nach

30 minütigem, kräftigem Rühren wurde abgenutscht und 2 mal mit 50 ml einer Mischung gleicher Teile Methanol und Wasser gewaschen. Das trockengesaugte Produkt wurde in 400 ml heißem Methanol gelöst, mit 5 g Aktivkohle versetzt und filtriert. Beim Stehen über Nacht im Kühlschrank fielen 72 g (79 % d.Th.) bräunlich- bis grünlichgelbe Kristalle vom Schmp. 66-70°C aus. (Ausbeute Lit.: 67 %; Schmp. Lit.: 77°C¹⁰¹).

DC (VI/1) hRf 65, (III) hRf 55 .

2.4-Dimethoxy-anilin-hydrochlorid (4)⁷²⁾

30,0 g (0,166 Mol) (3) wurden in 50 ml Aceton bei ca. 35° gelöst und nach Zugabe von 2 Spatelspitzen Raney-Nickel bei 5 Atmosphären hydriert. Die Reaktion kam nach Aufnahme von 11,6 l H₂ (theor. 11,1 l) innerhalb von 2 Stunden zum Stehen. Der Katalysator wurde abfiltriert, wobei 30 ml konz. Salzsäure vorgelegt wurden. Beim Erkalten und Kühlen im Eisbad kristallisierte das 2.4-Dimethoxy-anilin-hydrochlorid in farblosen, violettstichigen Kristallen aus, die abgenutscht und mit Aceton nachgewaschen wurden. Durch Zugabe des gleichen Volumens Aceton zu der auf ca. 15 ml eingengten Mutterlauge erhielt man eine weitere Kristallfraktion. Ausbeute: 27 g (86 % d.Th.); Schmp. 223-224°C (Schmp. Lit.: 224°C⁷²⁾).

DC (III, 3 und 4) hRf 65 (leuchtend rotviolett); hRf (3) 55 .

3. Kondensation von substituierten Anilinen mit 1,3-Dicarbonyl-
verbindungen

3-(2,4-Dimethoxyanilino)-crotonsäure-äthylester (22)

a) 2,4-Dimethoxy-anilin (4)

38 g (0,2 Mol) (4)-hydrochlorid wurden in 100 ml Wasser gelöst, mit 50 ml Benzol überschichtet und in kleinen Anteilen mit 23 g (0,22 Mol) wasserfreiem Natriumcarbonat bis pH 7 - 8 versetzt. (4) wurde dreimal mit je 50 ml Benzol ausgeschüttelt. Die Benzolphasen wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet.

b) Diese wurden mit 27,2 g (0,21 Mol) Acetessigester und 4 Tropfen konz. Salzsäure am Wasserabscheider gekocht. Nach 4 Stunden hatte sich die theoretische Wassermenge von 3,8 ml abgeschieden. Der Ansatz wurde filtriert und das Benzol i. Vak. abdestilliert. Das zurückbleibende, braune Öl wurde in 25 ml absolutem Äthanol gelöst und im Kühlschrank zur Kristallisation stengelassen. Die feste, hellbraune Kristallmasse wurde auf eine Nutsche gebracht, mit wenig eisgekühltem absolutem Äthanol gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. Man erhielt 37,5 g (71 % d. Th.) weiße Kristalle vom Schmp. 61 - 62°C.
DC (I/1) hRf 49 ; hRf (4) 57.

16,22 mg Substanz	0,600 ml 0,1 n HClO ₄
C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ (265,26)	Äquiv.-Gew.
	Ber. : 265,3
	Gef. : 270,5 (Acetanhydrid)

(Da die Verbindung sehr schwach basisch ist, läßt sich der Umschlagspunkt aus der Titrationskurve nicht exakt bestimmen).

3-(2,4-Dimethoxyanilino)-2-methyl-crotonsäure-äthylester (23)

Zu der nach (22) a) hergestellten Lösung von 0,3 Mol (4) in Benzol wurden 47,5 g (0,33 Mol) 2-Methylacetessigester (10) und 6 Tropfen konz. Salzsäure zugesetzt. Die Mischung wurde am Wasserabscheider 3 Stunden gekocht, bis sich die theoretische Wassermenge von 5,7 ml abgeschieden hatte. Der erkaltete Ansatz wurde filtriert, das Benzol i. Vak. abgezogen und der Esterüberschuß durch wiederholtes Einblasen von Luft in das i. Vak. bei 100° am Rotationsverdampfer erhitzte, dunkelbraune Öl entfernt. (23) konnte ohne weitere Reinigung zu (28) weiterverarbeitet werden.

DC (I/1) hRf 68 ; hRf (4) 57 .

3-(2,4-Dichloranilino)-crotonsäure-äthylester (21)

5 g (31 mMol) 2,4-Dichloranilin (20), in 100 ml Benzol gelöst, 4,6 g (0,035 Mol) Acetessigester und 0,1 ml konz. Salzsäure wurden am Wasserabscheider bis zur Abscheidung der theoretischen Wassermenge von 0,66 ml gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz filtriert, das Benzol i. Vak. abgedampft und der braune, ölige Rückstand mit 5 ml absolutem Äthanol versetzt und zur Kristallisation im Tiefkühlfach stehen gelassen. Die abgenutzten und mit wenig kaltem absolutem Äthanol gewaschenen, leicht braunstichigen Kristalle wurden erneut aus Äthanol kristallisiert. Man erhielt 5,7 g (69,5 % d. Th.) weiße Kristalle vom Schmp. 48 - 49°C.

DC (I/1) hRf 75 ; hRf (20) 53.

$C_{12}H_{13}Cl_2NO_2$ (274,15)

Ber. : N = 5,11 %

Gef. : N = 5,12 %

2-Chlor-3-(2,5-dimethoxyanilino)-crotonsäure-äthylester (62)

30,6 g (0,2 Mol) 2,5-Dimethoxyanilin (55) wurden in 200 ml Benzol gelöst, mit 35 g (0,22 Mol) 2-Chloracetessigester (56) und 2 Tropfen konz. Salzsäure am Wasserabscheider gekocht, bis die theor. Wassermenge von 3,6 ml abgeschieden war. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz filtriert und das Benzol i. Vak. abgezogen. Das ölige, dunkelbraune Reaktionsprodukt wurde in 60 ml absolutem Äthanol aufgenommen und im Kühlschrank zur Kristallisation stehengelassen. Die hellbraunen Kristalle wurden abgenutzt, mit wenig eiskaltem, absolutem Äthanol nachgewaschen und i. Vak. getrocknet. Eine zweite Kristallisation aus absolutem Äthanol ergab 47,5 g (79,5 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 90-91°C.

DC (I/2) hRf 72 ; hRf (55) 60.

$C_{14}H_{18}ClNO_4$ (299,61)

2-Nitro-3-(2,5-dimethoxy-phenylimino)-propionaldehyd (112)

Zu einer filtrierten Lösung von 5,0 g (32,7 mMol) (55) in 35 ml 2 proz. Salzsäure wurde eine Lösung von 5,2 g (33,1 mMol) Natrium-Nitromalonaldehyd-monohydrat (109) in 35 ml Wasser gegeben. Es fiel sofort ein tiefgelber Niederschlag aus, der an der Glaswand harte Krusten bildete. Das Produkt wurde abgekratzt, abgenutzt, mit Wasser nachgewaschen und bei 100°C getrocknet. Man erhielt 7,5 g (91 % d. Th.), die nach dem Umkristallisieren aus 300 ml Äthanol gelbe, verfilzte Kristallnadeln vom Schmp. 142-143°C lieferten.

DC (II/1) hRf 87 ; hRf (55) 90.

$C_{11}H_{12}N_2O_5$ (252,22)

Ber.: N = 11,11 %

Gef.: N = 11,08 %

2-Nitro-3-(4-acetamino-2,5-dimethoxy-anilino)-propionaldehyd (113)

Zu einer filtrierten Lösung von 2,1 g (10 mMol) 4-Acetamino-2,5-dimethoxy-anilin (110) in 55 ml 2 proz. Salzsäure fügte man eine Lösung von 1,6 g (10 mMol) (109) in 35 ml Wasser. Es fiel sofort ein ziegelroter Niederschlag aus, der nach 15 Min. Rühren abgenutscht, mit Wasser neutralgewaschen und im Trockenschrank bei 100° getrocknet wurde. Aus Dimethylformamid kristallisierte die Substanz in feinen, roten Nadelchen vom Schmp. 274-276°C.

DC (II/1) hRf 88 ; hRf (110) 55 .

$C_{13}H_{15}N_3O_6$ (309, 28)

Ber. : N = 13,59 %

Gef. : N = 13,55 %

4.1. Ringschluß zu 2,4-Dimethylchinolinen

6,8-Dichlor-2,4-dimethyl-chinolin (32) ¹⁴¹⁾

a) Beyer - Mischung ¹⁴¹⁾

In einem 1 l Rundkolben wurde eine Mischung von 96 g Paraldehyd und 160 ml Aceton mit Hilfe einer Glasfritte mit getrocknetem Chlorwasserstoff unter Eiskühlung gesättigt (ca. 6 Stunden). Die tiefschwarz gewordene Lösung wog nach dreitägigem Stehen unter Feuchtigkeitsaus- schluß ca. 400 g.

b) 48 g (0,3 Mol) (20) wurden in 100 ml konz. Salzsäure suspen- diert, dazu eine Mischung aus 35 ml Nitrobenzol und 300 ml Beyer- Gemisch gegeben und 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das erkaltete Ge- misch wurde in dünnem Strahl unter kräftigem Rühren in 1,5 l Wasser

gegossen, wobei sich eine zähe, teerartige Masse absetzte. Die überstehende, abdekantierte Flüssigkeit wurde 4 mal mit Äther extrahiert. Die wässrige Phase wurde bis zum Verschwinden des Äthergeruchs erwärmt und nach dem Erkalten mit 10 n NaOH alkalisch gemacht. Der ausgeflockte, braune Niederschlag wurde sofort abgenutscht, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. 57,5 g Rohprodukt wurden 2 mal mit je 150 ml kochendem Ligroin extrahiert. Beim Erkalten erhielt man 32 g (47,2 % d.Th.) bräunlichweiße Kristalle vom Schmp. 149,5 - 150° C (Schmp. Lit.: 148 - 148,5° C ; Ausbeute Lit.: 20 % ¹⁴¹).
DC (1/1) hRf 70 ; hRf (20) 53 .

6,8-Dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (31)

1,9 g (0,01 Mol) (4)-hydrochlorid wurden in 3 ml konz. Salzsäure suspendiert und zu einem Gemisch aus 5 ml Beyer-Gemisch (S. 95) und 1 ml Nitrobenzol gegeben. Nach 10-stündigem Kochen unter Rückfluß wurden erneut 5 ml Beyer-Gemisch zugegeben und weitere 5 Stunden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz in ca. 50 ml Wasser gegossen und die vom Teer abdekantierte, stark saure Lösung 4 mal mit Chloroform extrahiert. Nach Vertreiben des in der wässrigen Phase gelösten Chloroforms in der Hitze wurde die erkaltete Lösung mit Sodalösung auf pH 8 - 9 gebracht und 3 mal mit je 10 ml Benzol extrahiert. Die Benzolphasen wurden mit 20 ml 20 proz. Salzsäure geschüttelt, die salzsaure Lösung 15 Min. mit Aktivkohle gerührt, filtriert und nach Alkalischemachen mit 2 n Sodalösung 3 mal mit 10 ml Benzol ausgeschüttelt. Die auf ca. 5 ml eingeeengte organische Phase wurde über eine Säule aus 20 g neutralem Aluminiumoxid gegeben und mit Benzol eluiert. Die nach DC einheitlichen Eluate wurden eingeeengt. Das schwach braunstichige Produkt wurde aus Cyclohexan umkristallisiert und ergab 200 mg (9,2 % d.Th.) einer farblosen Substanz vom Schmp. 99-101° C.

DC (I/1) hRf 50 (blau fluoreszierend); hRf (4) 60 .

21,32 mg Substanz 0,963 ml 0.1 n HClO₄

C₁₃H₁₅NO₂ (217,27) Äquiv. -Gew.

Ber. : 217,3

Gef. : 220,5 (Eisessig)

Ausbeutebestimmung

durch Direktauswertung von Dünnschichtchromatogrammen

Meßgerät: ZEISS-Chromatogramm-Spektralphotometer für
Fluoreszenzmessungen

Hg-Lampe 220 V

Anregung: 365 nm

Meßfläche: Spalt, Meßkopf möglichst dicht über der Platte

Monochromatorspalt: 2,0

Tischvorschub: Stufe 2

Papiervorschub: 120/Min.

Meßbereichschalter: 5 mV calib.

Messung: 375 nm

DC-Platten: Kieselgel HR "Merck", Trockenschichtdicke 0,3 mm

Auswertung: Kompensations-Linienschreiber "Servogor" Typ 511,
Metravatt AG, Nürnberg,
Polplanimeter

Fließmittel: VII , nach kurzem Lufttrocknen I .

Eichgerade: Stammlösung: 21,00 mg (31) in 3,00 ml 2n HCl

Ansätze:

1,9 g (0,01 Mol) (4) -hydrochlorid wurden mit 3 ml konz. Salzsäure, 20 ml Beyer-Gemisch und 7 ml Nitrobenzol unter Rückfluß im thermostatierten Ölbad bzw. bei 130° im Bombenrohr erhitzt.

Davon wurden 2,00 ml auf 20,00 ml mit Wasser verdünnt und 1,00 ml dieser Verdünnung mit 0,5 ml 2n NaOH und 1,00 ml Benzol geschüttelt, zentrifugiert und 10 µl der organischen Phase aufgetragen.

Ergebnisse:

Die Versuchsplanung erfolgte nach dem Factorial Design ¹⁶¹⁾.

Ver- such	Zeit in h	T _o in °C	Fläche in mm ²	≙ µg	≙ Ausbeute %
1	2,5	70	132	4,5	6
2	10	70	420	22	31,5
3	40	70	256	9,5	13,5
4	2,5	100	272	10,5	15
5	2,5	130	368	19	26
6	10	100	630	39	55
7	10	130	268	10,5	14,5
8	40	100	164	5	7,5
9	40	130	220	7	11,0

Verdünnung:

1,00 ml der Stammlösung oder der Verdünnung wurden mit 0,5 ml 2n NaOH und mit 1,00 ml Benzol versetzt, 1 Min. im Zentrifugenglas mit Schliffstopfen geschüttelt, zur Trennung der Phasen zentrifugiert und mit einer Blutzuckerpipette 10 μ l der organischen Phase auf eine DC-Platte aufgetragen.

Verdünnung	Substanzmenge in μ g	Mittelwerte der planimetrierten Flächen $\bar{F}$ in mm^2
$\emptyset$	70	1017
1 : 1	35	572
1 : 5	14	324
1 : 10	7	172
1 : 20	3,5	128

$$\sigma_{\text{rel}} = \sqrt{\frac{\sum (\bar{F} - F_i)^2}{n - 1}} \cdot \frac{100}{\bar{F}} = 5,1 \% \text{ (maximal)}$$

4.2. Ringschluß zu 4-Hydroxy-chinolinen

4-Hydroxy-6,8-dimethoxy-chinaldin (27)

26,5 g (0,1 Mol) (22) wurden in 100 g Diphyl 10 Min. zum Sieden erhitzt (Innentemp. 255°). Beim Abkühlen kristallisierten kleine, hellbraune Kristalle aus. Sie wurden abgenutscht, gründlich mit Benzol gewaschen und bei 100° getrocknet. Die Ausbeute betrug 17,5 g (80 % d. Th.). Beim Kristallisieren aus Äthanol unter Zusatz von 1 g Aktivkohle erhielt man farblose, würfelförmige Kristalle vom Schmp. $219-220^{\circ}\text{C}$.

DC (II) hRf 60 (blau fluoreszierend); hRf (22) 93 .

12,20 mg Substanz

0,550 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (219,24)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 219,2

Gef. : 222,0 (Acetanhydrid)

4-Hydroxy-6,8-dimethoxy-2,3-dimethyl-chinolin (28)

19,5 g (0,07 Mol) (23) wurden in 60 g siedendes Diphyl eingetragen und die Mischung 10 Min. bei 255° gehalten. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur fügte man tropfenweise Petroläther bis zum Auftreten einer leichten Trübung zu, ließ über Nacht zum Auskristallisieren stehen, nutschte ab und wusch mehrmals mit Benzol nach. Das Produkt kristallisierte aus Äthanol in weißen Kristallen vom Schmp. $209-210^{\circ}\text{C}$. Die Ausbeute betrug 6,5 g (40 % d. Th.).

DC (II) hRf 68 (blau fluoreszierend); hRf (23) 95 .

12,84 mg Substanz

0,542 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (233,27)

Äquiv.-Gew.

Ber.: 233,3

Gef.: 237,0 (Eisessig)

6.8-Dichlor-4-hydroxy-chinaldin (26) ¹⁰²⁾

27,4 g (0,1 Mol) (21) wurden in 100 g Diphyl 10 Min. zum Sieden erhitzt (250°). Beim Erkalten erstarrte die Lösung zu einer festen Kristallmasse. Das braune Produkt wurde abgenutscht, mit reichlich Benzol gewaschen und getrocknet. 18,5 g (81 % d.Th.) kristallisierten aus gleichen Teilen Äthanol und Wasser in weißen, verfilzten Nadelchen vom Schmp. $283-284^\circ\text{C}$ (Schmp. Lit.: $292-294^\circ\text{C}$; Ausbeute Lit.: 54 % d.Th. ¹⁰²⁾).

DC (II/1) hRf 76,5; hRf (21) 95.

3-Chlor-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinaldin (67)

a) 5,0 g (16,7 mMol) (62) wurden innerhalb von 1 Min. in 20 ml siedendes Diphyl eingetragen und 15 Min. auf 255° gehalten. Nach dem Erkalten versetzte man die dunkelbraune Lösung tropfenweise mit ca. 3 ml Benzol bis zum Auftreten der ersten Trübung und ließ über Nacht im Kühlschrank stehen. Man dekantierte von einem teerigen Produkt und versetzte die klare Lösung mit 200 ml Benzol. Beim Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur kristallisierte ein feinkörniges, hellbraunes Produkt aus, das abgenutscht, mit Benzol gründlich gewaschen und getrocknet wurde. Die Substanz wurde in 30 ml Äthanol heiß gelöst, mit 0,5 g Aktivkohle durchgerührt, dem Filtrat 10 ml heißes Wasser zugefügt und die Lösung bis

zum Beginn der Kristallisation auf ca. 10 ml eingengt. Man erhielt 1,4 g (33 % d. Th.) eines weißen Produkts vom Schmp. 215-216⁰ C.

Eine weitere, unreinere Fraktion ließ sich gewinnen, wenn man die teerigen Abscheidungen mit viel Benzol übergießt und 1 Stunde kräftig rührt, wodurch sie fest und filtrierbar wurden. Nach dem Abnutschen und gründlichen Waschen mit Benzol erhielt man ein braunes Produkt vom Schmp. 170-185⁰, das nach Lösen in konz. Salzsäure, Rühren der Lösung mit Aktivkohle, Filtrieren, Ausfällen mit konz. Ammoniak und 2maliger Kristallisation des getrockneten Produkts aus Äthanol - Wasser 1 + 1 700 mg (16 % d. Th.) DC-reines (67) ergab.

b) Der Ansatz wurde mit der 5-fachen Menge Benzol verdünnt und mit 20 ml halbkonz. Salzsäure ausgeschüttelt. Aus der wässrigen Phase kristallisierte das Hydrochlorid von (67), das abgenutscht, mit wenig Äthanol gewaschen und in 50 ml Wasser unter Erwärmen gelöst wurde. Aus der filtrierten Lösung wurde die Base mit konz. Ammoniak ausgefällt. Das auf diesem Wege gewonnene Produkt war mit (55) verunreinigt und erschien für eine weitere Reaktion wenig geeignet.

DC (II) hRf 67 (blau fluoreszierend); hRf (62) 85.

15,3 mg Substanz	0,603 ml 0,1 n HClO ₄
C ₁₂ H ₁₂ ClNO ₃ (253,5)	Äquiv.-Gew.
	Ber. : 253,5
	Gef. : 254,0 (Eisessig)

4.3. Ringschluß zu 3-Hydroxy-chinolin-4-carbonsäuren

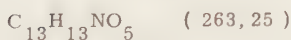
3-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinaldin-4-carbonsäure (80)

1,8 g Calciumoxid wurde unter Erwärmen und Rühren in 70 ml Wasser gelöst, 3,32 g (16 mMol) (76)¹⁷⁴⁾ eingetragen und auf 80⁰ er-

wärmt, bis sich das Calciumsalz von (76) gebildet hatte, erkennbar an einer Graugrünverfärbung der Suspension. Daraufhin wurden 1,6 g (17,3 mMol) Chloraceton zugegeben, und es wurde bei 80-90° 5 - 6 Stunden gerührt. Da nach DC noch unumgesetztes Ausgangsprodukt vorhanden war, gab man weitere 0,8 ml (8,65 mMol) Chloraceton zu und erhitzte 3 weitere Stunden. Nach dem Erkalten wurde zur Zerstörung des Calciumsalzes von (80) die Mischung durch tropfenweisen Zusatz von konz. Salzsäure auf pH 5-6 eingestellt, so daß sich der pH-Wert auch bei längerem Nachrühren nicht mehr ins Alkalische verschob. Der braune Niederschlag wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Die Ausbeute betrug 1,8 g (43 % d. Th.). Zur weiteren Reinigung wurde das Rohprodukt im möglichst wenig konz. Salzsäure warm gelöst, mit Kohle gerührt, filtriert und nach dem Erkalten tropfenweise mit konz. Ammoniak auf pH 6-7 gebracht. Der hellbraune Niederschlag wurde abgenutscht, mit wenig Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Die Reinigung von 1 g in Chloroform gelöster Substanz konnte auch über eine Säule aus 50 g saurem Aluminiumoxid erfolgen. Es wurde mit Benzol, einer Mischung gleicher Teile Benzol und Chloroform und schließlich mit Benzol/Eisessig 9 + 1 eluiert. Hierbei ließen sich geringere Mengen von nicht umgesetztem (76) abtrennen. Nach Einbringen in einen auf 200° vorgeheizten Schmelzblock zersetzte sich die Substanz bei 230-235°C unter Gasentwicklung.

DC (V/5) hRf 13 ; hRf (76) 35.

(80) konnte ohne weitere Reinigung zu (88) weiterverarbeitet werden.



3-Hydroxy-5,8-dimethoxy-chinaldin (88)

10,0 g (39,4 mMol) (80) wurden innerhalb von 1 Min. in 100 ml siedendes Diäthylsuccinat (Kp. 215-220°) ³⁷⁾ eingetragen, wobei anfangs eine heftige Gasentwicklung eintrat, und noch ca. 6 Min. zum Sieden erhitzt. Man ließ die Lösung über der Heizplatte langsam erkalten und ließ nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur noch mehrere Stunden im Eisbad stehen. Der hellbraune, amorphe Niederschlag wurde abgenutscht, mit Benzin gewaschen und getrocknet. 6 g (69 % d. Th.) des gepulverten Rohprodukts wurden zur weiteren Reinigung in 20 ml Wasser suspendiert und mit möglichst wenig konz. Salzsäure (ca. 4 ml) in Lösung gebracht. Der ungelöste Rückstand wurde abfiltriert, die dunkelbraune Lösung mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, 30 Min. gerührt und filtriert. Die Lösung wurde tropfenweise unter Rühren mit konz. Ammoniak bis pH 7-8 versetzt und zum Absetzen des ausgeflockten Produkts mehrere Stunden stehengelassen. Nach dem Abnutschen, Nachwaschen mit Wasser und Trocknen bei 100° erhielt man ein schwach bräunlichweißes, amorphes Produkt vom Schmp. 234-237° C.

DC (II) hRf 82 (blau fluoreszierend); hRf (80) 10.

13,26 mg Substanz

0,610 ml 0,1 n HClO₄

C₁₂H₁₃NO₃ (219,24)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 219,2

Gef. : 217,0 (Eisessig)

5.1. Halogenierung in 3-Stellung von 2,4-Dihydroxy-chinolin

3-Brom-2,4-dihydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin (53)

4,4 g (20 mMol) (52) ¹⁷⁴⁾ wurden unter leichtem Erwärmen in 160 ml Eisessig gelöst. Zu der erkalteten Lösung ließ man unter kräftigem Rühren anfangs rasch, gegen Ende der Reaktion langsamer, eine Mischung von 19 ml Eisessig und 1 ml Brom (20 mMol) zutropfen. Dabei wurde die Bromlösung fast augenblicklich entfärbt, und es fiel ein grauweißer, voluminöser Niederschlag aus, der abgenutscht, mit wenig Eisessig nachgewaschen und über KOH getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 5,4 g (90 % d. Th.). Das Rohprodukt wurde in n-Butanol heiß gelöst. Die beim Erkalten auskristallisierten, metallisch glänzenden Kristallblättchen wurden abgenutscht, mit wenig Isopropanol nachgewaschen und bei 100° getrocknet. Der Schmp. lag oberhalb 360°C.

DC (II/1) hRf 66 ; hRf (52) 65.

28,4 mg Substanz 0,936 ml 0.1 n AgNO₃

C₁₁H₁₀BrNO₄ (300,11) Äquiv.-Gew.

Ber. : 300,4

Gef. : 304,0

5.2. Einführung von Chlor in 2- und 4- Stellung

4-Chlor-6,8-dimethoxy-chinaldin (29)

10,9 g (50 mMol) (27) wurden in 50 ml (ca. 0,55 Mol) POCl₃ gelöst und 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz auf Eis gekippt und bis zur Zerstörung des überschüssigen POCl₃

gerührt. Die Lösung wurde sodann mit 1 g Aktivkohle gerührt, filtriert und in Gegenwart von Eis mit konz. Ammoniak auf einen pH von 6 gebracht. Dabei flockte (29) als weißes bis rötlichweißes, voluminöses Produkt aus, wurde abgenutscht, mit Wasser neutralgewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 10,4 g (81,5 % d.Th.) Rohprodukt, das in 200 ml Benzol heiß gelöst wurde. Aus der filtrierten Lösung kristallisierten weiße Kristallnadeln aus. Weitere schwach bräunlich gefärbte Kristallfraktionen erhielt man durch Einengen der Mutterlauge und Zusatz von heißem Ligroin bis zur ersten Trübung der Lösung. Der Schmp. betrug 145-146°C.

DC (I) hRf 60 (blau fluoreszierend); hRf (27) 0.

14,69 mg Substanz	0,618 ml 0.1 n HClO ₄
C ₁₂ H ₁₂ ClNO ₂ (237,69)	Äquiv. -Gew.
	Ber.: 237,7
	Gef.: 237,5 (Acetonitril)

4-Chlor-6,8-dimethoxy-2,3-dimethyl-chinolin (30)

11,2 g (50 mMol) (28) wurden in 50 ml POCl₃ in der Hitze gelöst und 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die klare, tiefrotbraune Lösung auf 1 kg Eis gegossen, bis zur Zersetzung des POCl₃ gerührt und anschließend in Gegenwart von Eis mit ca. 200 ml konz. Ammoniak neutralisiert. Den feinflockigen, weißen Niederschlag ließ man mehrere Stunden zum Absetzen stehen, nutschte ab, wusch mit Wasser nach und trocknete im Vakuumexsikkator. Aus einer heiß filtrierten Lösung des Produktes in Benzol kristallisierten 11 g (87 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 144 - 146,5°C.

DC (I) hRf 86 (blau fluoreszierend); hRf (28) 0.

8,85 mg Substanz ~

0,360 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ (251,71)

Äquiv.-Gew.

Ber.: 251,7

Gef.: 246,0 (Eisessig)

2,4-Dichlor-5,8-dimethoxy-chinolin (58) ¹¹⁸⁾

5,0 g (22 mMol) (52) ¹⁷⁴⁾ wurden in 30 ml POCl_3 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Die auf Zimmertemperatur abgekühlte Lösung wurde auf Eis gegossen, bis zur Zerstörung des POCl_3 gerührt und mit konz. Ammoniak auf pH 6 gebracht. Das ausgefallene, graustichige Produkt wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und i. Vak. über CaCl_2 getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus Benzol umkristallisiert, wobei man lange, gelbe Kristallnadeln in einer Ausbeute von 4,95 g (87 % d.Th.) und einem Schmp. von $129-132^\circ\text{C}$ (Lit. Schmp.: $130-133^\circ\text{C}$ ¹⁷⁴⁾) erhielt.

DC (I) hRf 55 (blau fluoreszierend); hRf (52) 0 .

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (258,70)

Ber.: Cl 24,6 %

Gef.: Cl 24,5 %

2,4-Dichlor-3-brom-5,8-dimethoxy-chinolin (59)

20,0 g (66 mMol) (53) wurden in 100 ml POCl_3 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung auf Eis gegossen, bis zur Zersetzung des POCl_3 gerührt und mit Wasser auf 2 l verdünnt. Der gelbe Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen, gut trockengesaugt und bei 100° getrocknet. Das aus Benzol umkristallisierte Produkt wurde in einer Ausbeute von 14 g (62,5 % d.Th.) und einem Schmp. von $171-174^\circ\text{C}$ erhalten.

DC (I/1) hRf 59 ; hRf (53) 0 .

21,25 mg Substanz

1. Umschlagspunkt: 0,626 ml 0,1 n AgNO_3

2. Umschlagspunkt: 1,881 ml 0,1 n AgNO_3

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrCl}_2\text{NO}_2$ (337,01)

Ber.: Cl 21,04 % Br 23,71 %

Gef.: Cl 20,94 % Br 23,52 %

3.4-Dichlor-5.8-dimethoxy-chinaldin (70)

5,7 g (20 mMol) (67) wurden in 30 ml POCl_3 gelöst und 90 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen goß man die klare, orangerote Lösung auf Eis, rührte bis zur Zersetzung des POCl_3 und machte mit konz. Ammoniak in Gegenwart von Eis alkalisch. Man ließ das feinflockige Produkt mehrere Stunden absetzen, nutschte ab, wusch mit Wasser und trocknete die gut trockengesaugte Substanz bei 100° . Eine Kristallisation aus Benzol lieferte 4,1 g (75 % d.Th.) schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. $173-174^\circ\text{C}$.

DC (I/1) hRf 61 ; hRf (67) 0 .

22,01 mg Substanz

0,808 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (272,14)

Äquiv.-Gew.

Ber.: 272,1

Gef.: 273,0 (Eisessig)

6.1. Austausch von Chlor gegen Methoxy in 2- und 4- Chlor-chinolinen

4.6.8-Trimethoxy-chinaldin (34)

a) aus 4-Hydroxy-6,8-dimethoxy-chinaldin (27):

4,8 g (22 mMol) (27) wurden in 60 ml Toluol und 3,2 g (25 mMol) Dimethylsulfat suspendiert und 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach DC war kein Ausgangsprodukt mehr vorhanden. Das Toluol wurde abgossen, das hellbraune Öl mit 60 ml Wasser und 20 ml 10 n NaOH 15 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Dabei flockte das Produkt aus. Nach dem Abkühlen und Verdünnen mit 150 ml Wasser wurde es abgenutscht und bei 100° getrocknet. Das rotstichige Pulver wurde aus 50 proz. Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Man erhielt 4,3 g (84 % d.Th.) verfilzte Kristallnadelchen, die nach dem Trocknen zu einem weißen, amorphen Pulver zerfielen. Der Schmp. betrug 145 - 146° C.

DC (I) hRf 43 (blau fluoreszierend); hRf (27) 0 .

20,01 mg Substanz

0,863 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (233,27)

Äquiv.-Gew.

Ber. : 233,3

Gef. : 232,0 (Eisessig)

b) aus 4-Chlor-6,8-dimethoxy-chinaldin (29):

7,1 g (30 mMol) (29) wurden in einer Lösung von 1,15 g (50 mMol) Natrium in 200 ml absolutem Methanol 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nachdem nach DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen war, wurde der Ansatz i. Vak. auf ca. 50 ml eingengt und eine Mischung aus 10 ml

Eisessig und 100 ml Wasser zugegeben. Das dabei ausfallende Produkt wurde abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt nach dem Umkristallisieren aus 50 proz. Äthanol ein weißes, amorphes Pulver vom Schmp. 144,5 - 146° C.

Der Mischschmp. mit der nach a) gewonnenen Substanz zeigte keine Depression. Die hRf-Werte waren identisch.

6.8-Dichlor-4-methoxy-chinaldin (33)

Eine Suspension von 14 g (61,4 mMol) (26) in 60 ml Toluol und 10 g (75 mMol) Dimethylsulfat wurde 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Dabei bildete sich ein rotbraunes Öl. Das überstehende Toluol wurde abgegossen und der Rückstand wurde in 180 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 1 g Aktivkohle gerührt, filtriert und mit 10 n NaOH alkalisch gemacht. Dabei fiel ein festes Produkt aus. Dieses wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen, bei 80° getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Man erhielt 12,3 g (82,8 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 117 - 117,5° C.

DC (I/5) hRf 60 ; hRf (26) 0 .

22,45 mg Substanz

0,894 ml 0,1 n HClO₄

C₁₁H₉Cl₂NO (242,10)

Äquiv.-Gew.

Ber. : 242,1

Gef. : 249,5 (Eisessig)

3.5.8-Trimethoxy-chinaldin (94)

5,0 g (22,75 mMol) (88) wurden in 50 ml Chloroform suspendiert und auf 0° gekühlt. Dazu wurden 50 ml einer ätherischen Diazomethanlösung 125) aus 4,7 g (45,5 mMol) Nitrosomethylharnstoff gegeben und der Ansatz 24 Stunden bei 0° im Eisbad gerührt. Anschließend wurde filtriert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der schwach bräunliche Rückstand wurde in 10 ml Benzol aufgenommen und zur Kristallisation stehengelassen. Man erhielt 3,55 g (67 % d. Th.) einer weißen, amorphen Substanz vom Schmp. 107,5 - 108° C.

DC (I/1) hRf 80 ; hRf (88) 0 .

25,19 mg Substanz

1,071 ml 0,1 n HClO₄

C₁₃H₁₅NO₃ (233,27)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 233,3

Gef. : 234,0 (Eisessig)

3-Brom-2.4.5.8-tetramethoxy-chinolin (64)

1,1 g (3,26 mMol) (59) wurden in einer Lösung von 1,1 g (48 mMol) Natrium in 50 ml absolutem Methanol suspendiert und unter Wasserausschluß 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die anfangs gelbe Lösung wurde farblos und Natriumchlorid schied sich ab. Die erkaltete Lösung wurde mit 50 ml Wasser versetzt und das Methanol i. Vak. abdestilliert. Dabei fiel das Produkt in großen, weißen Flocken aus, wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und bei 80° getrocknet. Die aus Ligroin umkristallisierte Substanz zeigt einen Schmp. von 134-135° C. Die Ausbeute betrug 0,8 g (75 % d. Th.).

DC (I/1) hRf 68 ; hRf (59) 59 .

26,64 mg Substanz

0,811 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$ (328,17)

Äquiv. -Gew.

Ber.: 328,2

Gef. : 328,5 (Eisessig)

6.2. Austausch von Chlor gegen die Morpholinogruppe

4-Morpholino-6,8-dimethoxy-chinaldin (37)

15 g (63 mMol) (29) wurden mit 80 ml (ca. 1,2 Mol) Morpholin 16 Stunden unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten erstarrte der Kolbeninhalt zu einem festen, braunen Kristallbrei. Das überschüssige Morpholin wurde i. Vak. entfernt und die bräunlichweißen Kristalle mit 50 ml Benzol ausgekocht. Die unlöslichen, farblosen Morpholinhydrochlorid - Kristalle wurden nach dem Abdekantieren des Benzols erneut mit 20 ml Benzol ausgekocht. Aus der auf 50 ml eingengten benzolischen Lösung kristallisierten 12,7 g (70 % d.Th.) große, farblose Prismen vom Schmp. $136-139^\circ \text{C}$.

DC (1/1) hRf 52 ; hRf (29) 60 .

16,73 mg Substanz

0,543 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (288,35)

Äquiv. -Gew.

Ber.: 288,4

Gef. : 284,5 (Eisessig)

6.3. Austausch von Chlor gegen Wasserstoff

6.8-Dimethoxy-chinaldin (35)

2,38 g (10 mMol) (29) und 1,25 g (15 mMol) Natriumacetat wurden in 40 ml Eisessig gelöst, zu einer vorhydrierten Suspension von 300 mg Kuhn-Katalysator in 10 ml Eisessig gegeben und bei Normaldruck hydriert. In 6 Stunden wurden 280 ml H_2 aufgenommen (theor. 224 ml). Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit gesättigter $NaHCO_3$ - Lösung 1 Stunde gerührt. Das dabei ausgefallene, graustichige Produkt wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. Das Rohprodukt wurde in 50 ml Benzol gelöst, die Lösung filtriert, auf 10 ml eingeeengt und mit 10 ml heißem Ligroin versetzt. Beim Erkalten kristallisierte (35) in farblosen Kristallen aus. Man erhielt 1,8 g (88,5 % d. Th.) Substanz mit einem Schmp. von 56,0 - 56,5° C.
DC (I/1) hRf 53 ; hRf (29) 60.

23,46 mg Substanz

1,148 ml 0,1 n $HClO_4$

$C_{12}H_{13}NO_2$ (203,24)

Äquiv.-Gew.

Ber. : 203,2

Gef. : 204,0 (Eisessig)

6.8-Dimethoxy-2,3-dimethyl-chinolin (36)

7,0 g (27,8 mMol) (30) wurden in einer Mischung aus 100 ml Methanol und 5 ml 10 n NaOH suspendiert und nach Zugabe von 3 Spatelspitzen Raney-Nickel bei Normaldruck hydriert. Nach 24 Stunden waren 730 ml Wasserstoff aufgenommen (theor. 625 ml). Der Ansatz wurde filtriert

und mit 50 ml Wasser und 7 g NaHCO_3 versetzt. Die Lösung wurde auf dem Wasserbad bei 40° i. Vak. auf ca. 60 ml eingengt, wobei ein weißes Produkt ausfiel, das abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet wurde. Es wurde aus einer Mischung gleicher Teile Benzol und Petroläther kristallisiert. Die Ausbeute betrug 5,4 g (90 % d. Th.), der Schmp. $91-92^\circ \text{C}$.

DC (I/1) hRf 59 ; hRf (30) 86.

14,84 mg Substanz	0,666 ml 0,1 n HClO_4
$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (217,27)	Äquiv. -Gew.
	Ber. : 217,2
	Gef. : 223,0 (Eisessig)

7.1. Nitrochinoline durch Ringschluß

3-Nitro-5.8-dimethoxy-chinolin (115)

10,0 g (40 mMol) (112) wurden in 120 g Polyphosphorsäure (aus 60 g P_2O_5 und 60 g H_3PO_4 85 %) gelöst, unter Rühren in 10 Min. auf 135° erwärmt und 2 Min. bei 135° gehalten, wobei die Temperatur $135-140^\circ$ nie überstieg. Nach dem Abkühlen auf 80° wurden unter kräftigem Rühren mit einem Glasstab 130 ml Wasser zugegeben, wobei sich die Mischung auf ca. 100° erwärmte. Die trübe, braune Lösung wurde filtriert, mit konz. Ammoniak nach dem Erkalten tropfenweise auf pH 6 gebracht und 4 mal mit je 100 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten, über Na_2SO_4 getrockneten Extrakte wurden bis zur gerade beginnenden Kristallisation eingengt und auf eine 5 cm lange Säule aus 20 g neutralem Alu-

miniumoxid gegeben. Es wurde mit heißem Benzol erschöpfend eluiert. Aus den eingeengten Eluaten erhielt man 5,5 g (59 % d. Th.) orangerote Kristallnadeln vom Schmp. $169-171^{\circ}\text{C}$.

DC (I) hRf 50 ; hRf (112) 20-35.

21, 23 mg Substanz	0,912 ml 0,1 n HClO_4
$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ (234, 21)	Äquiv. -Gew.
	Ber. : 234, 2
	Gef. : 234, 0 (Eisessig)

7.2. Nitrierung von Chinolinen

6.8-Dichlor-5-nitro-2,4-dimethyl-chinolin (38) ¹⁴¹⁾

32 g (0,14 Mol) (32) ¹⁴¹⁾ wurden innerhalb von 10 Min. in ein auf -5° gekühltes Gemisch aus 51 ml rauchender Salpetersäure (d = 1,5) und 100 ml konz. Schwefelsäure eingetragen und 1 1/2 Stunden bei -5° gerührt. Der Ansatz wurde unter Rühren in 5 l Wasser gegossen und der hellgelbe Niederschlag abgenutscht. Man erhielt 36 g (95 % d. Th.) Produkt mit einem Schmp. von $107-109^{\circ}$, das aus Benzol umkristallisiert wurde und dann einen Schmp. von $118-119^{\circ}\text{C}$ zeigte (Schmp. Lit. : $120-121^{\circ}\text{C}$; Ausbeute Lit. : 80 % ¹⁴¹⁾).

DC (I/1) hRf 71 ; hRf (32) 92 .

6,8-Dichlor-5-nitro-4-methoxy-chinaldin (39)

6,0 g (25 mMol) (33) wurden fein gepulvert und allmählich in ein auf 0° gekühltes Nitriergemisch aus 5 ml rauchender Salpetersäure (d = 1,5) und 7 ml konz. Schwefelsäure eingetragen, wobei die Temperatur zwischen 5 und 10° schwankte. Nach 1stündigem Rühren bei 0° wurde der Ansatz auf Eis gekippt und mit konz. Ammoniak neutralisiert. Das gelbliche Produkt wurde abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Aus Äthanol kristallisierten 4,5 g (63 % d.Th.) eines gelblichweißen Produkts vom Schmp. 154-155° C.

DC (I/1) hRf 62 ; hRf (33) 55 .

22,41 mg Substanz

0,780 ml 0,1 n HClO₄

C₁₁H₈Cl₂N₂O₃ (287,10)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 287,1

Gef. : 287,5 (Eisessig)

5-Nitro-6,8-dimethoxy-chinaldin (41)

Zur Bereitung der Nitriermischung wurden 7 ml 65 proz. Salpetersäure (ca. 80 mMol) bei 0° in 35 ml Acetanhydrid eingetropft und anschließend noch 15 Min. bei 0° gerührt. In diese Mischung wurden innerhalb von 10 Min. 4,8 g (23,6 mMol) (35) eingetragen. Die orangefarbene Lösung wurde 3 Stunden bei 25-30° gerührt, sodann auf Eis gegossen und mit konz. Ammoniak tropfenweise auf pH 6 gebracht. Das ausgefallene, voluminöse, gelbe Produkt wurde abgenutscht, mit Wasser neutralgewaschen und bei 100° im Trockenschrank getrocknet. 5,3 g (90,5 % d.Th.) wurden in 30 ml Essigester gelöst. Die auskristallisierten, gelben Kristallnadeln wiesen einen Schmp. von 198-200° C auf. DC (I/1) hRf 34 ; hRf (35) 53.

25,37 mg Substanz

1,020 ml 0,1n HClO_4

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (248, 24)

Äquiv. -Gew.

Ber.: 248,2

Gef. : 248,5 (Eisessig)

5-Nitro-6,8-dimethoxy-2,3-dimethyl-chinolin (42)

5,0 g (23 mMol) (36) wurden als feines Pulver in kleinen Anteilen in eine bei 0° hergestellte und auf 0° gekühlte Mischung aus 25 ml Acetanhydrid und 5,0 ml 65 proz. Salpetersäure (50 mMol) eingetragen. Man ließ 1 Stunde bei Zimmertemperatur rühren, goß auf Eis und neutralisierte tropfenweise mit konz. Ammoniak. Der voluminöse, gelbe Niederschlag wurde abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol erhielt man 4,7 g (78 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. $174-176^\circ \text{C}$.

DC (I/1) hRf 38 ; hRf (36) 59 .

16,11 mg Substanz

0,623 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (262, 26)

Äquiv. -Gew.

Ber.: 262,3

Gef. : 261,0 (Eisessig)

5-Nitro-6,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (44)

a) aus 6,8-Dichlor-5-nitro-2,4-dimethyl-chinolin (38):

220 mg (0,81 mMol) (38) wurden fein gepulvert zu einer Lösung von 0,4 g (16,5 mMol) Natrium in 10 ml absolutem Methanol gegeben und 14 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz mit 3 ml Wasser versetzt, filtriert und auf ca. 5 ml eingengt. Beim Abkühlen kristallisierten 120 mg (57 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 202,5 - 203° C.

DC (I/1) hRf 37 ; hRf (38) 71.

20,55 mg Substanz

0,785 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (262,26)

Äquiv.-Gew.

Ber. : 262,3

Gef. : 262,2 (Eisessig)

b) durch Nitrierung von 6,8-Dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (31):

0,1 g (0,5 mMol) (31) wurden bei 0° in ein Gemisch aus 2 ml Acetanhydrid und 0,3 ml (ca. 3 mMol) 65 proz. Salpetersäure eingetragen und bei Zimmertemperatur 4 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde auf 20 g Eis gegossen und mit konz. Ammoniak neutralisiert. Der gelbe, voluminöse Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Das aus Benzol umkristallisierte Rohprodukt lieferte 0,1 g (76 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 203,5 - 204° C. Der Mischschmp. mit dem nach a) dargestellten Produkt lag bei 201 - 202° C. Im DC ergaben sich identische hRf-Werte.

5-Nitro-4,6,8-trimethoxy-chinaldin (40)

a) durch Nitrierung von 4,6,8-Trimethoxy-chinaldin (34):

1,27 g (5 mMol) (34) wurden in kleinen Anteilen in ein auf 0° gekühltes Gemisch aus 15 ml Essigsäureanhydrid und 2,5 ml (ca. 2,5 mMol) 65 proz. Salpetersäure eingetragen und 60 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Die rotbraune Lösung wurde unter Rühren auf 100 g Eis gegeben und mit konz. Ammoniak vorsichtig auf pH 6 gebracht. Das gelbe Produkt wurde abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Die Ausbeute betrug 1,15 g (82,5 % d. Th.). (40) wurde aus Dimethylformamid umkristallisiert und wies einen Schmp. von 252-253° C auf.

DC (I/1) hRf 30 ; hRf (34) 43 .

21,6 mg Substanz

0,785 ml 0,1 n HClO₄

C₁₃H₁₄N₂O₅ (278,26)

Äquiv. -Gew.

Ber.: 278,3

Gef.: 275,0 (Eisessig)

b) aus 6,8-Dichlor-5-nitro-4-methoxy-chinaldin (39):

2,6 g (9 mMol) (39) wurden in einer Lösung von 1,0 g Natrium (45 mMol) in 20 ml absolutem Methanol 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das beim Erkalten ausgefallene Produkt wurde abgenutscht. Eine weitere Fraktion ließ sich durch Zusatz von 5 ml Wasser und Einengen der Mutterlauge gewinnen. Das aus Äthanol umkristallisierte Rohprodukt lieferte 1,75 g (70 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 246-249° C. DC (I/1) hRf 30 ; hRf (39) 62 . Ein Mischschmp. mit der nach a) hergestellten Substanz zeigte keine Depression.

5-Nitro-4-morpholino-6,8-dimethoxy-chinaldin (43)

5,0 g (17,3 mMol) (37) wurden in kleinen Anteilen zu einer auf -10° gekühlten Mischung aus 30 ml Acetanhydrid und 5 ml (ca. 50 mMol) 65 proz. Salpetersäure gegeben und die Lösung 30 Min. zwischen -5° und 0° gerührt, wobei sich meist ein gelber Kristallbrei bildete. Dieser wurde auf Eis gegossen, bis zur Zersetzung des Acetanhydrids gerührt und mit konz. Ammoniak tropfenweise auf pH 6 gebracht. Der voluminöse, gelbe Niederschlag wurde nach 15 minütigem Rühren abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und bei 80° im Trockenschrank getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus Benzol umkristallisiert. Man erhielt 5,0 g (86,5 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. $218-220^{\circ}\text{C}$.

DC (I/1) hRf 31 ; hRf (37) 52.

18,83 mg Substanz

0,557 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ (333,35)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 333,4

Gef. : 337,5 (Eisessig)

6-Nitro-5,8-dimethoxy-4-methyl-carbostyryl (68c) 146)

10,0 g (45,5 mMol) (65) ⁸⁰⁾ wurden in 50 ml Eisessig unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen auf 20° wurde eine Mischung aus 100 ml Eisessig und 16 ml (ca. 0,16 Mol) 65 proz. Salpetersäure unter kräftigem Rühren zugegeben. Der entstehende, gelbe Kristallbrei wurde noch 3 Stunden gerührt, mit 100 ml Wasser verdünnt, das voluminöse Produkt abgenutscht, bis zum Verschwinden des Essigsäuregeruches mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. 12 g Rohprodukt wurden aus 90 ml einer Mischung aus Äthanol und Dimethylformamid 9 + 1 umkri-

stallisiert. Man erhielt 10,5 g (87,5 % d.Th.) Kristalle vom Schmp. 236-237° C (Schmp. Lit.: - 146)).

DC (II/1) hRf 83 ; hRf (65) 40.

15,40 mg Substanz

0,589 ml 0,1 n HClO₄

C₁₂H₁₂N₂O₅ (264,24)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 264,2

Gef. : 261,5 (Acetanhydrid)

3-Brom-6-nitro-2.4.5.8-tetramethoxy-chinolin (68b)

3,3 g (10 mMol) (64) wurden unter leichtem Erwärmen in 20 ml Acetanhydrid gelöst und die auf 0° abgekühlte Lösung zu einer Mischung aus 40 ml Acetanhydrid und 2 ml (ca. 20 mMol) 65 proz. Salpetersäure zugetropft bei einer Temperatur von 0 bis 5°. Während des 1stündigen Rührens bei 20° entstand ein dicker, gelber Brei, der auf Eis gegossen und bis zur Zersetzung des Acetanhydrids gerührt wurde. Anschließend wurde auf 500 ml mit Wasser verdünnt, der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und bei 80° getrocknet. Die aus Benzol unkristallisierte Substanz wog 2,55 g (68 % d.Th.) und schmolz bei 154-157°C. DC (I/1) hRf 64 ; hRf (64) 68 .

40,63 mg Substanz

1,061 ml 0,1 n AgNO₃

C₁₃H₁₃BrN₂O₆ (373,16)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 373,2

Gef. : 382,0

2,4-Dichlor-6-nitro-5,8-dimethoxy-chinolin (68a)

Zu einer Mischung aus 15 ml Acetanhydrid und 2 ml (ca. 20 mMol) 65 proz. Salpetersäure wurde bei -10° eine Lösung von 1 g (3 mMol) (58) in 10 ml Acetanhydrid zugetropft. Nach 30 minütigem Rühren bei 20° war kein Ausgangsprodukt mehr vorhanden, und der Ansatz wurde auf Eis gegossen, bis zur Zerstörung des Acetanhydrids gerührt und mit Wasser auf 200 ml verdünnt. Das ausgefallene, gelbliche Produkt wurde nach mehrstündigem Stehen abgenutscht, neutralgewaschen und bei 100° getrocknet. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol erhielt man 0,7 g (76,5 % d.Th.) einer leuchtend gelben Substanz mit dem Schmp. $221 - 222^{\circ}\text{C}$.

DC (I/1) hRf 29 ; hRf (58) 55 .

17,90 mg Substanz

1,237 ml 0,1 n AgNO_3

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ (303,12)

Ber. : Cl 24,6 %

Gef. : Cl 24,5 %

3,4-Dichlor-6-nitro-5,8-dimethoxy-chinaldin (68e)

2,72 g (10 mMol) (70) wurden in 20 ml Acetanhydrid gelöst. Dazu wurde eine Mischung aus 25 ml Acetanhydrid und 2,5 ml (ca. 25 mMol) 65 proz Salpetersäure innerhalb von 10 Min. bei -10° getropft. Nach 30 Min. Rühren war die Umsetzung vollständig; der Ansatz wurde in eine Eis - Wasser - Mischung gegossen und nach der Zerstörung des Acetanhydrids unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak auf pH 6 gebracht. Das abgenutschte, neutralgewaschene und i. Vak. getrocknete voluminöse, gelbe Produkt wurde aus Benzol umkristallisiert und hatte einen Schmp. von $209-210^{\circ}\text{C}$. Die Ausbeute betrug 2,38 g (75 % d.Th.).

DC (I/1) hRf 69 ; hRf (70) 61.

23,87 mg Substanz	0,753 ml 0,1 n HClO_4
$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ (317,14)	Äquiv.-Gew.
Ber.:	317,1
Gef.:	317,0 (Eisessig)

7-Nitro-3-acetamino-5,8-dimethoxy-chinolin (119)

In eine Mischung aus 5 ml Acetanhydrid und 0,5 ml (ca. 5 mMol) 65 proz. Salpetersäure wurden bei -5° 0,5 g (2 mMol) (118) unter Rühren eingetragen. Die Suspension wurde 3 Stunden bei 0° gerührt, wobei das Eisbad vorübergehend entfernt wurde, wenn der Kristallbrei zu zähflüssig wurde. Anschließend wurde auf Eis gegossen, zur Zerstörung des Acetanhydrids gerührt und unter Rühren in Gegenwart von Eis mit konz. Ammoniak auf pH 6 gebracht. Der flockige, gelbe Niederschlag wurde abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen und i. Vak. über KOH und CaCl_2 getrocknet (Ausbeute 390 mg, 66,5 % d.Th.). Nach einer Kristallisation aus Pyridin zeigte das Produkt einen Schmp. von $252 - 252,5^\circ \text{C}$.
 DC (II/1) hRf 82; hRf (118) 73.

19,97 mg Substanz	0,683 ml 0,1 n HClO_4
$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$ (291,26)	Äquiv.-Gew.
Ber.:	291,3
Gef.:	291,5 (Eisessig)

7-Nitro-3,5,8-trimethoxy-chinaldin (101)

4,0 g (17,2 mMol) (94) wurden in 40 ml Acetanhydrid gelöst. Zu der im Eisbad auf 0° abgekühlten Lösung wurde eine unter Eiskühlung bereitete Mischung aus 8 ml (ca. 80 mMol) 65 proz. Salpetersäure und 40 ml Acetanhydrid zugetropft. Nach 1 stündigem Rühren wurde der Ansatz auf 400 g Eis gekippt, zur Zerstörung des Acetanhydrids gerührt und mit konz. Ammoniak auf pH 6 gebracht. Das voluminöse, gelbe Produkt wurde abgenutscht, mit Wasser neutralgewaschen, bei 80° getrocknet und aus 30 ml Benzol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 3,2 g (62 % d.Th.), der Schmp. $188-190^{\circ}\text{C}$.

DC (I/1) hRf 75 ; hRf (94) 80 .

16,73 mg Substanz

0,594 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ (278,27)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 278,3

Gef. : 281,5 (Eisessig)

8. Aminochinoline

3-Amino-5,8-dimethoxy-chinolin (117)

Eine Suspension von 1,45 g (6,2 mMol) (115) in 50 ml Methanol wurde nach Zugabe einer Spatelspitze Raney-Nickel bei 20° und Normaldruck hydriert. Nach 5 Stunden waren 510 ml (theor. 415 ml) Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung i. Vak. zur

Trockne eingedampft, der Rückstand in wenig heißem Benzol aufgenommen und zur Kristallisation stengelassen. Man erhielt 0,9 g (71 % d. Th.) eines rötlichgelben Kristallpulvers vom Schmp. 171-172° C.

DC (I/2) hRf 9 ; hRf (115) 50.

(II/2) hRf 71 ; hRf (115) 30.

17,84 mg Substanz

0,865 ml 0,1 n HClO₄

C₁₁H₁₂N₂O₂ (204,20)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 204,2

Gef. : 206,0 (Eisessig)

3-Acetamino-5,8-dimethoxy-chinolin (118)

5,0 g (21,3 mMol) (117) wurden in 10 ml Benzol gelöst und unter kräftigem Rühren wurden 20 ml Acetanhydrid zugegossen. Das acetylierte Produkt kristallisierte aus, wurde noch 1 Stunde gerührt, abgenutscht und i. Vak. über KOH getrocknet. Man erhielt 4,7 g (90 % d. Th.) eines gelben Kristallpulvers vom Schmp. 273-275° C.

DC (II/2) 73 (allmähliche Orangefärbung); hRf (117) 71.

13,35 mg Substanz

0,552 ml 0,1 n HClO₄

C₁₃H₁₄N₂O₃ (246,26)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 246,3

Gef. : 243,0 (Eisessig)

6,8-Dichlor-5-amino-2,4-dimethyl-chinolin (45) ¹⁴¹⁾

2,7 g (10 mMol) (38) wurden in 10 ml konz. Salzsäure gelöst. Dazu wurde eine Lösung von 11,4 g (50 mMol) Zinn-(II)-chlorid-dihydrat in

12 ml konz. Salzsäure zugetropft. Nach 2 stündigem Rühren wurde der Ansatz langsam in 10 n NaOH eingetropft, die im Eis-Kochsalz-Gemisch auf -10° gekühlt worden war. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit 2 n NaOH, anschließend mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Das Rohprodukt wurde in 5 ml Benzol gelöst über eine Säule aus 20 g neutralem Aluminiumoxid gegeben und mit Benzol eluiert. Aus dem eingengten Eluat kristallisierte (45) in gelben Kristallen vom Schmp. $194 - 196^{\circ}\text{C}$ (Schmp. Lit.: $194-195^{\circ}$ ¹⁴¹). Die Ausbeute betrug 1,9 g (79 % d. Th.; Ausbeute Lit.: 81 % ¹⁴¹).
DC (1/2) hRf 53; hRf (38) 63.

23,18 mg Substanz	0,944 ml 0,1 n HClO_4
$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2$ (241,13)	Äquiv.-Gew.
	Ber.: 241,1
	Gef.: 245,0 (Eisessig)

5-Amino-6,8-dimethoxy-chinaldin (48a)

12,5 g (50 mMol) (41) wurden in 30 ml konz. Salzsäure gelöst. Zu der auf 0° gekühlten Lösung wurde innerhalb von 20 Min. eine Lösung von 45 g (0,2 Mol) Zinn-(II)-chlorid-dihydrat in 45 ml konz. Salzsäure getropft. Anschließend wurde 2 Stunden bei 0° und 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt, wobei ein hellgelber, feinkörniger Niederschlag ausfiel, das Hexachlorostannat von (48a). Die Suspension wurde sodann bei -10° unter Rühren langsam in 200 ml 10 n-NaOH eingetropft. Nach 1-stündigem Rühren bei 0° wurde das ausgefallene hellgelbe Produkt abgenutscht, 2 mal mit 2n NaOH und 3 mal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 und Umkristallisieren aus 100 ml Benzol erhielt man 7,65 g (70 % d. Th.) grünlichgelbe Kristalle vom Schmp. $140-142^{\circ}\text{C}$.

DC (I/2) hRf 23 (gelb fluoreszierend); hRf (41) 34.

17,00 mg Substanz

0,775 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (218,25)

Äquiv.-Gew.

Ber. : 218,25

Gef. : 219,0 (Eisessig)

5-Amino-6,8-dimethoxy-2,3-dimethyl-chinolin (48c)

2,0 g (7,65 mMol) (42) wurden in 5 ml konz. Salzsäure gelöst. Die auf 50° erwärmte Lösung zu einer 50° warmen Lösung von 10,5 g (46 mMol) Zinn-(II)-chlorid-dihydrat in 10 ml konz. Salzsäure getropft. Nach 3 stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde die Suspension unter Rühren in 30 ml auf -5 bis -10° gekühlten konz. Ammoniak eingetropft, wobei das Amin als voluminöser, gelber Niederschlag ausfiel. Nach Zugabe von 30 ml 10 n NaOH wurde 1 Stunde im Eisbad gerührt. Der zum Absetzen stehengelassene Niederschlag wurde abgenutscht, 2 mal mit 2 n NaOH, dann mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. Man kristallisierte aus 30 ml Benzol um und erhielt 1,5 g (84,5 % d. Th.) kleine, beim Trocknen zu einem amorphen Pulver zerfallende Kristalle vom Schmp. $132,5 - 133,5^\circ\text{C}$.

DC (I/2) hRf 31 (schwach gelb fluoreszierend); hRf (42) 38 .

15,91 mg Substanz (Eisessig)

1. Umschlagspunkt: 1,394 ml 0,1 n HClO_4

2. Umschlagspunkt: ca. 0,76 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (232,28)

Äquiv.-Gew.

Ber. : 116,1 232,3

Gef. : 114,2 ca. 220

5-Amino-6,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (48b)

5,0 g (19 mMol) (44) wurden in 250 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe von 30 g Eisenpulver und 0,5 ml Eisessig wurde 12 Stunden lang unter Rühren und unter Rückfluß gekocht, wobei man im Abstand von 1 Stunde je 0,5 ml Wasser durch den Kühler zugab. Der Ansatz wurde noch warm filtriert, das Eisenoxid 2 mal mit wenig Toluol nachgewaschen und das Filtrat auf 40 ml eingengt. Beim Abkühlen fielen 3,85 g (87 % d.Th.) bräunlichgelbe Kristalle aus, die nochmals aus Toluol kristallisiert wurden und einen Schmp. von $136-138^{\circ}\text{C}$ aufwiesen.

DC (IV/2) hRf 56 ; hRf (44) 75 .

16,12 mg Substanz

0,693 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (232, 28)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 232,3

Gef. : 233,0 (Eisessig)

5-Amino-4,6,8-trimethoxy-chinaldin (48d)

Eine Lösung von 2,9 g (10,4 mMol) (40) in 30 ml konz. Salzsäure wurde in eine Lösung von 25 g (0,11 Mol) Zinn-(II)-chlorid-dihydrat in 25 ml konz. Salzsäure unter Rühren innerhalb von 10 Min. eingetropft. Nach 3 stündigem Rühren wurde das ausgefallene, hellgelbe Hexachlorostannat abgenutscht und in 170 ml 10 n NaOH eingetragen, die im Eis-Kochsalz-Gemisch auf -5 bis -10° abgekühlt worden war. Anschließend wurde das Filtrat langsam zur Lauge getropft und nach dem Entfernen des Eisbades 1 Stunde gerührt. Der grünlichgelbe, feinflockige Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser neutralgewaschen, nach dem Trocknen bei 100° heiß in 50 ml Benzol gelöst und über 5 g neutrales Aluminiumoxid filtriert. Es wurde mit Benzol eluiert, die vereinigten

Eluatfraktionen wurden auf ca. 30 ml eingeeengt und zur Kristallisation stehengelassen. Man erhielt 2,4 g (93 % d.Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 184-185° C.

DC (I/2) hRf 25 (schwach gelb fluoreszierend); hRf (40) 30 .

23,64 mg Substanz

0,964 ml 0,1 n HClO₄

C₁₃H₁₆N₂O₃ (248, 28)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 248,3

Gef. : 245,0 (Eisessig)

5-Amino-4-morpholino-6.8-dimethoxy-chinaldin (48e)

5,0 g (15 mMol) (43) wurden in 10 ml konz. Salzsäure gelöst. Die auf 50° erwärmte Lösung wurde zu einer 50° warmen Lösung von 20 g (0,13 Mol) Zinn-(II)-chlorid-dihydrat in 30 ml konz. Salzsäure getropft. Während der Reaktion kristallisierte das Hexachlorostannat von (48e) als feiner, hellgelber Niederschlag aus. Die 15 Stunden bei Zimmertemperatur gerührte Suspension wurde unter Rühren in 120 ml konz. Ammoniak getropft, der im Eis-Kochsalz-Bad auf -10° abgekühlt worden war, wobei sich ein voluminöser, gelber Niederschlag bildete. Anschließend tropfte man 50 ml 10 n NaOH hinzu und rührte die auf Zimmertemperatur erwärmte Suspension 30 Min. mit 150 ml Benzol. Zur besseren Trennung der Phasen sättigte man mit Ammonchlorid, trennte die Benzolphase im Scheidetrichter ab und extrahierte noch 2 mal mit je 50 ml Benzol. Die über Na₂SO₄ getrockneten Benzolphasen wurden auf 30 ml eingeeengt. Man erhielt 2,9 g (64 % d.Th.) kleine, gelbe Kristalle vom Schmp. 180 - 182° C.

DC (I/1) hRf 35 ; hRf (43) 31 .

14,87 mg Substanz

0,486 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (303,37)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 303,4

Gef. : 305,5 (Eisessig)

6-Amino-5.8-dimethoxy-4-methyl-carbostyrl (71c)

2,4 g (9,1 mMol) (68c) wurden in 50 ml Methanol suspendiert, eine Spatelspitze Raney-Nickel zugegeben und 5 ml Hydrazinhydrat ⁵⁶⁾ zugegetropft. Nachdem die heftige Gasentwicklung abgeklungen war, wurde die klare, braune Lösung noch 15 Min. zu Sieden erhitzt. Die Lösung wurde filtriert und zur Trockne eingengt. Der feste Rückstand wurde in 30 ml Chloroform warm gelöst und über eine 5 cm lange Säule aus 15 g neutralem Aluminiumoxid gegeben. Die vereinigten Chloroform-Eluate wurden auf 10 ml eingengt und zur Kristallisation stengelassen. Die Ausbeute betrug 3,6 g (84 % d. Th.) gelber Kristalle vom Schmp. 180-182° C.

DC (II/2) hRf 64 ; hRf (68c) 83.

12,84 mg Substanz

0,572 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (234,10)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 234,1

Gef. : 230,0 (Acetonitril)

3-Brom-6-amino-2.4.5.8-tetramethoxy-chinolin (71b)

Zu einer Suspension von 1 Spatelspitze Raney-Nickel in Aceton wurde in einer Hydrierente eine Suspension von 2,7 g (7,25 mMol) (68b) in Aceton gegeben und bei Normaldruck hydriert. Nach 2 Stunden waren

500 ml Wasserstoff aufgenommen (theor. 490 ml). Die filtrierte Lösung wurde auf 20 ml eingeeengt, über eine Säule aus 35 g neutralem Aluminiumoxid filtriert und mit Benzol eluiert. Das Eluat wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 5 ml Benzol aufgenommen. Nach 2 tägigem Stehen wurden 1,6 g (64 % d. Th.) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 170-171°C erhalten.

DC (1/2) hRf 39 ; hRf (68b) 64.

21,10 mg Substanz

0,555 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (343,18)

Äquiv. -Gew.

Ber. : 343,2

Gef. : 336,7 (Acetonitril)

2.4-Dichlor-6-amino-5,8-dimethoxy-chinolin (71a)

Zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 3,5 g (11,5 mMol) (68a) in 30 ml konz. Salzsäure wurde unter Rühren eine Lösung von 14 g (61,2 mMol) Zinn(II)-chlorid-dihydrat in 12 ml konz. Salzsäure innerhalb von 5 Min. zutropft. Es wurde 1 Stunde im Eisbad und 2 Stunden bei 20°C gerührt. Die hellgelbe Suspension wurde dann innerhalb von 30 Min. in 170 ml 10 n NaOH, die im Eis-Kochsalz-Bad auf -10°C gekühlt worden war, unter Rühren eingetropft, so daß die Temperatur nicht über -5°C stieg. Nach 1 stündigem Rühren ließ man 5 Stunden absetzen, nutschte ab, wusch mit 2n NaOH und 3 mal mit Wasser nach und trocknete im Vakuumexsikkator. Das zerriebene Rohprodukt wurde mit 30, dann mit 10 ml Benzol ausgekocht, die Lösungen filtriert und auf 10 ml eingeeengt. Die Kristallisation ergab 1,9 g (60 % d. Th.) grünlichgelber Kristalle vom Schmp. 168-170°C.

DC (1/2) hRf 27 ; hRf (68a) 29.

23,13 mg Substanz	0,844 ml 0,1 n HClO_4
$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (275,13)	Äquiv.-Gew.
	Ber.: 275,1
	Gef.: 274,0 (Eisessig)

3.4-Dichlor-6-amino-5.8-dimethoxy-chinaldin (71e)

2,0 g (6,3 mMol) (68e) wurden in 20 ml konz. Salzsäure gelöst. Dazu wurde unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 8,55 g (37,8 mMol) Zinn-(II)-chlorid-dihydrat in 10 ml konz. Salzsäure getropft. Nach Abklingen der Wärmeentwicklung wurde der Ansatz bei Zimmertemperatur 1 Stunde weitergerührt. Daraufhin wurde die hellgelbe, feinkristalline Suspension sehr langsam in auf -10° gekühlte 10n NaOH getropft. Man ließ das gelbe Produkt mehrere Stunden absetzen, filtrierte dekantierend durch eine Nutsche, wusch 2 mal mit 2n NaOH, anschließend mit Wasser neutral und trocknete im Vakuumexsikkator. Das in 10 ml Benzol gelöste Produkt wurde über eine Säule aus 30 g neutralem Aluminiumoxid filtriert, mit Benzol eluiert, das Eluat auf 5 ml eingengt und zur Kristallisation stehengelassen. Man erhielt 1,14 g (65 % d.Th.) Kristalle vom Schmp. $127 - 129,5^\circ \text{C}$.
DC (1/2) hRf 27 ; hRf (68e) 69.

12,77 mg Substanz	0,459 ml 0,1 n HClO_4
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (287,16)	Äquiv.-Gew.
	Ber.: 287,2
	Gef.: 278,0 (Eisessig)

7-Amino-3-acetamino-5, 8-dimethoxy-chinolin (121)

Zu einer Suspension von Raney-Nickel in Aceton wurden 5,0 g (17 mMol) (119) in 30 ml Aceton gegeben und bei 20° unter Normaldruck hydriert. Nach 8 Stunden waren 1,55 l (theor. 1,17 l) Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wurde filtriert, i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 50 ml Aceton gelöst und zur Kristallisation stehengelassen. Man erhielt 4,5 g (89 % d. Th.) eines hellgelben Kristallpulvers vom Schmp. 214 - 215° C.

DC (II/2) hRf 66 ; hRf (119) 82 .

20,47 mg Substanz 0,766 ml 0,1 n HClO₄

C₁₃H₁₅N₃O₃ (261, 28) Äquiv.-Gew.

Ber. : 261, 3

Gef. : 266, 5 (Eisessig)

7-Amino-3.5.8-trimethoxy-chinaldin (102)

1,1 g (3,98 mMol) (101) wurden in 30 ml Aceton suspendiert und mit Raney-Nickel als Katalysator bei Normaldruck hydriert. Nach 3 Stunden war die theor. Wasserstoffmenge aufgenommen worden (267 ml). Der Ansatz wurde filtriert, das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingedampft, das Rohprodukt in Benzol gelöst und zur Kristallisation stehengelassen. Man erhielt 800 mg (81 % d. Th.) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 154,5 - 156,5° C.

DC (I/2) hRf 33 ; hRf (101) 75 .

17,05 mg Substanz 0,675 ml 0,1 n HClO₄

C₁₃H₁₆N₂O₃ (248, 28) Äquiv.-Gew.

Ber. : 248, 3

Gef. : 252, 8 (Eisessig)

3,7-Diamino-5,8-dimethoxy-chinolin (122)

2,0 g (77 mMol) (121) wurden in 30 ml konz. Salzsäure und 30 ml Methanol gelöst. Die tiefrote Lösung wurde 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit Eis versetzt und unter Rühren tropfenweise mit konz. Ammoniak neutralisiert. Man schüttelte 4 mal mit 25 ml Chloroform aus, trocknete die vereinigten Chloroformphasen über Na_2SO_4 und dampfte i. Vak. zur Trockne ein. Das schmutziggrüne Rohprodukt wurde in wenigen ml einer Mischung gleicher Teile Chloroform und Benzol gelöst und auf eine Säule aus 30 g neutralem Aluminiumoxid gegeben. Es wurde mit 100 ml Benzol, anschließend mit 100 ml Chloroform eluiert; die nach DC einheitlichen Eluate wurden zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Benzol gelöst und zur Kristallisation stehengelassen. Man erhielt 700 mg (41,5 % d.Th.) gelbgrüner Kristalle vom Schmp. $138-140^\circ\text{C}$.

DC (II/2) hRf 62 (grün fluoreszierend); hRf (121) 66.

12,39 mg Substanz (in Eisessig)

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (219,25)

1. Umschlagspunkt: 0,558 ml 0,1 n HClO_4

2. Umschlagspunkt: 1,079 ml 0,1 n HClO_4

Äquiv. -Gew.

Ber. : 219,25 109,6

Gef. : 222,0 114,8

9. Basische Alkylierung von Aminochinolinen

Methode 1 :

5-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-6,8-dimethoxy-chinaldin (50a)

4,36 g (20 mMol) (48a), 7 g (30 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 0,1 g Ammoniumchlorid wurden in einem weiten Reagensglas innerhalb von 10 Min. auf 170° erhitzt und 5 Min. bei 170° gehalten. Das auf ca. 50° abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in 30 ml Diglyme gelöst, unter Rühren mit 2,67 g (70 mMol) Natriumborhydrid, fein gepulvert, versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Zerstörung des NaBH_4 -Überschusses wurde eine Mischung aus 20 ml konz. Salzsäure und 50 ml Wasser (ca. 0,2 Mol HCl) zugeotropft und nach Beendigung des Schäumens i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der halbfeste Rückstand wurde 2 mal kurz mit 30 ml Methanol ausgekocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand in 30 ml Wasser aufgenommen. Die tiefrote Lösung wurde mit 10 n NaOH auf einen pH > 12 gebracht und 3 mal mit 30 ml Benzol ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrockneten Benzolauszüge wurden eingedampft und das dunkelgrüne Öl in einer Mischung von 4 ml konz. Salzsäure und 50 ml Wasser aufgenommen. Man versetzte mit 0,8 g Aktivkohle, rührte 10 Min. und filtrierte. Das Filtrat wurde in Anteilen mit ca. 4 g Natriumhydrogencarbonat versetzt und bei pH 7 bis 8 5-6 mal mit Benzol ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrockneten Benzolphasen wurden zur Trockne eingengt. Das grüne, fluoreszierende Öl wurde in 100 ml Cyclohexan aufgenommen und die trübe Lösung über Nacht im Kühlschrank stehengelassen, wobei sich dunkle, schmierige Produkte abschieden. Die klare Lösung wurde auf eine Säule aus 50 g neutralem Aluminiumoxid dekantiert und diese mit ca. 250 ml Cyclohexan eluiert. Die nach DC reinen Eluate wurden vereinigt und i. Vak. zur

Trockne eingeengt, wobei man ein zähes, hellgrünes Öl erhielt, das nur bei (50a) kristallisierte.

Ausbeute und analytische Daten siehe Tabelle.

Salz mit Naphthalin-1,5-disulfonsäure

3,6 g (10 mMol) der Base wurden in einer Lösung von 2,88 g (10 mMol) Naphthalin-1,5-disulfonsäure in 40 ml Wasser unter leichtem Erwärmen gelöst und die filtrierte, rote Lösung i. Vak. zur Trockne eingeengt. Der noch feuchte Rückstand wurde in 40 ml absolutem Äthanol gelöst und die filtrierte Lösung i. Vak. eingeengt. Das lockere, rotbraune Pulver wurde über P_2O_5 i. Vak. getrocknet.

Der Schmp. des Salzes ist unscharf. Das Salz läßt sich in wässriger Lösung mit 0,1 n KOH titrieren, wobei der Potentialsprung einem Äquivalent Lauge entspricht.

Methode 2 :

5-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-4-morpholino-6.8-dimethoxy-chinaldin (50e)

1,0 g (3,3 mMol) (48e), 1,5 g (6,5 mMol) 1-Diäthylamino-4.4-diäthoxypentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurden in einem weiten Reagenzglas langsam auf 170° erhitzt und 10 Min. bei $160-170^{\circ}$ gehalten. Die tiefrote, sirupöse Lösung wurde nach dem Abkühlen in 30 ml Methanol aufgenommen und nach Zusatz von 0,1 g Platinoxid bei 5 at und 20° hydriert. Nach 3 Stunden waren 200 ml Wasserstoff (theor. 150 ml) aufgenommen worden. Der Ansatz wurde filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das zurückbleibende, tiefrotbraune Öl wurde in 5 ml halbkonz. Salzsäure 5 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht und

3 mal mit je 20 ml Benzol ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrockneten und filtrierten Benzolphasen wurden i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 20 ml Cyclohexan gelöst und nach dem Stehenlassen über Nacht über eine Säule aus 15 g (14 cm) neutralem Aluminiumoxid gegeben. Die nach DC einheitlichen Cyclohexan-Fractionen wurden i. Vak. eingengt und zur Entfernung von Reaktionsprodukten des überschüssigen Ketals unter häufigem Durchblasen von Luft 3 Stunden i. Vak. bei 100° erhitzt. Man erhielt ein hellgrünes, gelbgrün fluoreszierendes Öl.

Ausbeute und analytische Daten siehe Tabelle.

Methode 3 :

3-Amino-7-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-chinolin (124)

0,75 g (2,9 mMol) (121), 1,35 g (5,8 mMol) 1-Diäthylamino-4.4-diäthoxy-pentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurden in einem weiten Reagenzglas im Metallbad auf 170° erhitzt und 5 Min. zwischen 165 und 170° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in 20 ml Diglyme gelöst und nach Zugabe von 0,4 g (9 mMol) NaBH_4 24 Stunden gerührt. Der Überschuß wurde mit 10 ml halbkonz. Salzsäure zerstört, die tiefrote Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand 3 mal mit 30 ml Methanol ausgekocht und das Methanol abdestilliert. Sodann wurde das Produkt mit 10 ml halbkonz. Salzsäure 1 Stunde lang unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurden 30 ml Chloroform zugegeben und unter Kühlung im Eisbad und Rühren mit 10 n NaOH alkalisch gemacht. Die wässrige Phase wurde insgesamt 4 mal mit je 30 ml Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformphasen über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne eingengt. Das an der Luft sich bald dunkel verfärbende Öl wurde zur weiteren Reinigung in wenig Chloroform gelöst, die Lösung auf zwei 20 x 20 cm große Kieselgel-Dickschichtplatten mit einer Trockenschicht-

Tabelle 11

Basisch alkylierte Aminoquinoline und deren analytische Daten

Nr.	Substituenten	Ausgangs- material (AM)	Meth.	Aus- beute %	DC (f) AM.	Summenformel	Ein- waage mg	Verbrauch 0,1n HClO ₄ (Acetonitril)	Äquiv. -Gew.	
									Gef.	Ber.
50a	-	48a	1	39	44	23	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₂	0,4275 0,841	356,0 180,4	359,51 179,76 119,84
50b	4-CH ₃	48b	1	26	41	56	C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₂	0,3865 0,719	386,0 182,5	373,54 186,75 124,51
50c	3-CH ₃	48c	1	75	46	31	C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₂	0,278 0,559 0,882	372,0 185,5 117,0	373,54 186,75 124,51
50d	4-OCH ₃	48d	1	21	20	25	C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₃	0,415 0,795 1,160 +)	384,0 194,6 137,0	389,54 199,77 129,51
50e	4-N 	48e	2	65	37	35	C ₂₅ H ₄₀ N ₄ O ₃	- - 0,900 (E)	- - 150,3	444,62 222,31 148,20 111,16
50f	5-R-8-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin	48f	2	49	61	33	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O	0,319 0,655	352,0 172,0	345,51 172,77 115,17
45a	5-R-6,8-dichlor-2,4-dimethyl-chinolin	45	1	40	60	55	C ₂₀ H ₂₉ Cl ₂ N ₃	- - 1,311 +)	- - 110,5	382,39 191,2 126,2
123	3-R-5,8-dimethoxy-chinolin	117	2	46	24	9	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₂	0,366 (A) 0,636 (E)	352,0 176,6	345,49 172,75 115,16

R = (4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-
+) = schlecht auswertbar

E = Eisessig
A = Acetanhydrid

Forts. Tabelle 11

6-R-5, 8-dimethoxy-chinolin		Ausgangs- material (AM)	Methode	Aus- beute %	DC (I)	Summenformel	Ein- waage mg	Verbrauch 0, 1n HClO ₄ (Acetonitril)	Äquiv. -Gew.	
Nr.	Substituenten								Gef.	Ber.
72c	2-OH-4-CH ₃	71c	1	34	26	5	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₃	12,33	0,330 0,635	374,0 187,76 194,5 125,17
72b	3-Br-2, 4-OH	71b	1	48	66	39	C ₂₂ H ₃₄ BrN ₃ O ₄	12,93	0,277 (A) 0,551 (A)	481,0 242,22 240,5 161,48
72d	2, 3-Cl-4-CH ₃	71d	1	62	62	31	C ₂₁ H ₃₁ Cl ₂ N ₃ O ₂	10,90	0,260 (A) 0,522 (A)	418,0 214,20 208,5 142,80
72a	2, 4-Cl	71a	1	55	60	27	C ₂₀ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ O ₂	13,07	0,314 (A)	417,0 207,19 - 138,13
72e	3, 4-Cl-2-CH ₃	71e	1	37	56	27	C ₂₁ H ₃₁ Cl ₂ N ₃ O ₂	13,20	0,631 0,322	418,0 209,5 - 142,81
7-R-5, 8-dimethoxy-chinolin										
125	3-NHCOCH ₃	121	2	45	12	66	C ₂₂ H ₃₄ N ₄ O ₃	7,79	- 0,584 (A) 0,760 (A)	- 133,4 192,6 360,50
124	3-NH ₂	121	3	78	20	66	C ₂₀ H ₃₂ N ₄ O ₂	19,83	1,053 (E)	188,5 180,25 120,17 90,16
126	3-R	122	2	38	32	15	C ₂₉ H ₅₁ N ₅ O ₂	8,30	- - - +	- - - +
103	3-OCH ₃ -2-CH ₃	102	2	53	57	33	C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₃	10,94	0,661 (E) 0,290 0,545 (A)	125,7 377,0 194,7 129,51

dicke von 4 mm aufgetragen und die Platten in einer stickstoffbegasten Trennkammer mit dem Fließmittel I 2 mal entwickelt. Nach dem Abtrocknen des Lösungsmittels in einem Vakuumtrockenschrank wurde der Rf - Bereich mit der intensiv gelbgrün fluoreszierenden Substanz ausgekratzt, das Kieselgel in eine Chromatographiesäule überführt und mit Methanol erschöpfend eluiert. Das Eluat wurde i. Vak. eingedampft. Die so erhaltene Base wurde sofort mit 1 Mol Naphthalin-1,5-disulfonsäure auf 1 Mol der Base ins stabile Salz übergeführt. Ausbeute und analytische Daten siehe Tabelle.

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-2-hydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin (72c)

50 mg (73) als Salz mit Naphthalin-1,5-disulfonsäure wurden in 5 ml Wasser gelöst und dazu 0,5 ml konz. Salzsäure gegeben. Die orangerote Lösung wurde 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht und 3 mal mit 5 ml Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten, über Na_2SO_4 getrockneten organischen Phasen wurden i. Vak. zur Trockne eingeengt. DC (I) hRf 26 ; hRf (73) 70 .

10. 4,7-Dimethoxy-isatine

4,7-Dimethoxy-isatin (76) ¹⁷⁴⁾

a) Oximino-2,5-dimethoxy-acetanilid (77)

16,55 g (0,1 Mol) Chloralhydrat in 240 ml Wasser wurden mit 260 g Natriumsulfat-dekahydrat, einer Lösung von 15,3 g (0,1 Mol) frisch wasserdampfdestilliertem (55) in 10 ml konz. Salzsäure und 60 ml Wasser und einer Lösung von 22,2 g (0,32 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid in 100 ml Wasser versetzt. Man erhitzte auf freier Flamme schnell zum Sieden und kochte 1 - 2 Min. Anschließend kühlte man rasch unter fließendem Wasser ab, wobei sich das Produkt schmierig an der Gefäßwand abschied. Nach 1 stündigem Stehen ließ sich der erstarrte Wandbelag abkratzen, wurde abgenutscht, mit Wasser nachgewaschen und im Vakuum-exsikkator getrocknet. Die Rohausbeute betrug 93 % d. Th., der hRf-Wert in Fließmittel I 23. Zur weiteren Reinigung wurden 2 g unter Erwärmen in 5 ml Äthanol gelöst, die Lösung mit 10 ml Benzol versetzt und auf eine Säule aus 50 g saurem Aluminiumoxid (ϕ 2,5 cm) gegeben. Die DC-reinen Benzoleluate wurden i. Vak. zur Trockne eingedampft und ließen ein dunkelrotbraunes Produkt zurück.

b) 4,7-Dimethoxy-isatin

22,4 g (0,1 Mol) (77) (es wurde gut getrocknetes Rohprodukt verwendet) wurden unter Rühren innerhalb von 1 - 2 Min. in 30 g auf 50° vorgewärmte konz. Schwefelsäure eingetragen, so daß die Temperatur nicht über 60 - 70° stieg. Nach dem Abklingen der Reaktion erwärmte man noch 10 Min. auf 80°, ließ abkühlen und goß den Ansatz auf 500 - 600 g Eis. Der körnige Niederschlag wurde nach 30 minütigem Stehen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 80° getrocknet. Das gepulverte

Rohprodukt wurde mit Chloroform 5 - 6 mal ausgekocht, bis das Lösungsmittel keine rotbraune Farbe mehr zeigte, das Chloroform vom anfangs schmierigen, später körnig fest werdenden Rückstand dekantiert, i. Vak. eingeengt und über eine 5 cm lange Säule aus 40 g saurem Aluminiumoxid filtriert. Das Chloroform-Eluat wurde eingeengt und zur Kristallisation stehengelassen. Man erhielt ein Produkt (2,0 g, 10 % d. Th.), das, aus Eisessig umkristallisiert, bei $244-245^{\circ}\text{C}$ und in Mischung mit auf anderem Weg hergestelltem Produkt bei $243-245^{\circ}\text{C}$ schmolz (Schmp. Lit. : $255-256^{\circ}$ ¹⁷⁴). Beide Produkte hatten im DC mit dem Fließmittel V identische hRf-Werte von 48 .

5-Nitro-4,7-dimethoxy-isatin (79)

5,0 g (24 mMol) (76) wurden in 50 ml Acetanhydrid suspendiert und dazu innerhalb von 10 Min. eine bei 0° hergestellte Mischung aus 20 ml Acetanhydrid und 2 ml 65 proz. Salpetersäure getropft. Während des 2 stündigen Rührens bei Zimmertemperatur wurde die Farbe der Suspension hellrot. Zur Zerstörung des Acetanhydrids wurde sodann mit Eiswasser und Eis auf 500 ml verdünnt. Der hellrote Niederschlag wurde abgenutscht und mit Wasser neutralgewaschen. Die Ausbeute betrug 1,0 g (58 % d. Th.).

a) Das Produkt wurde aus n-Butanol umkristallisiert, die Kristalle abgenutscht, mit wenig Isopropanol gewaschen und bei 100° getrocknet.

b) Das Produkt wurde in 30 ml 2n NaOH unter Erwärmen gelöst. Beim Erkalten fiel das gelbe Natriumsalz von (79) aus, wurde abgenutscht, in wenig Wasser suspendiert und das Produkt durch tropfenweise Zugabe von 2n Salzsäure ausgefällt. Die Substanz schmolz bei $229 - 232^{\circ}\text{C}$ unter Zersetzung.

DC (V) hRf 46 ; hRf (76) 16.

$C_{10}H_8N_2O_6$ (252,18)

Ber. : N = 11,11 %

Gef. : N = 11,04 %

11. 8-Methoxy-2,4-dimethyl-5,6-chinolinchinon
aus 5-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-6,8-dimethoxy-
2,4-dimethyl-chinolin (50b)

Eine Lösung des Naphthalin-1,5-disulfonats von (50b) in Wasser wurde bei pH 6 mit einer 0,1 molaren Kaliumferricyanidlösung versetzt und unter pH-stat-Bedingungen mit 0,1 n KOH titriert. Die dunkelgrüne Lösung wurde mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase dünnenschicht- und gaschromatographisch ¹²⁶⁾ untersucht.

DC (VI /6) hRf 55 (purpurrot); hRf (Vergleich) 55.

(VII/6) hRf 59 ; hRf (Vergleich) 59 (Polyamid-Fertigplatten).

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Albert, A.,
Chemie der Heterocyclen,
Verlag Chemie GmbH., Weinheim/Bergstr., 1962
- 2) Albert, A.,
Selective Toxicity,
4 ed., Methuen & Co., Ltd., London, 1968
- 3) Allihn, F.,
Ber. dtsch. chem. Ges. 11, 567 (1878)
- 4) Alving, A.S., Th.N. Pullman, B. Craige, R. Jones,
C.W. Whorton, L. Eichelberger,
J. clin. Invest. 27, 34 (1948)
- 5) Ames, E., R.E. Bowman,
J. chem. Soc. (London) 1951, 1079
- 6) Andersag, H.,
Chem. Ber. 81, 499 (1948)
- 7) Anderson, P.C., B. Staskun,
J. org. Chemistry 30, 3033 (1965)
- 8) Arndt, F., B. Eistert, W. Ender,
Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 44 (1929)
- 9) Auterhoff, H., K.A. Kovar,
Identifizierung von Arzneistoffen,
Wissenschaftliche Verlagsges. mbH., Stuttgart, 1971
- 10) v. Auwers, K., W. Susemihl,
Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 1072 (1930)

- 11) Baeyer, A., B. Homolka,
Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 2216 (1883)
- 12) Barnickel, H.,
Dissertation, Erlangen 1968
- 13) Baxter, I., B.A. Davis,
Quart. Rev. 25, 239 (1971)
- 14) Bechhold, J.,
Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 2374 (1889)
- 15) Bergstrom, F.W.,
Chem. Reviews 35, 150 (1944)
- 16) Beyer, C.,
J. prakt. Chem. 33, 393 (1886)
- 17) Beyer, C.,
Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 1767 (1887)
- 18) Böhme, H., R. Braun,
Arch. Pharm. 305, 93 (1972)
- 19) Böhme, H., R. Braun,
Liebigs Ann. Chem. 744, 20, 27 (1971)
- 20) Bonner, T.G., M.P. Thorne, J.M. Wilkins,
J. chem. Soc. (London) 1955, 2351
- 21) Bradsher, C.K.,
Chem. Reviews 38, 447 (1946)
- 22) Bray, R.S.,
in: International Review of Tropical Medicine 2, 41,
Academic Press, New York - London, 1963
- 23) Brdička, R.,
Grundlagen der Physikalischen Chemie,
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1967

- 24) Brit. P. 942,524 Nov. 20, 1963;
ref. C.A. 60, 5468 f (1964)
- 25) Brody, F., J. Leavitt, R.S. Long,
U.S. 2,754,293, July 10 (1956);
ref. C.A. 51, P 2288 a (1957)
- 26) Bülow, C., E. King,
Liebigs Ann. Chem. 439, 211 (1924)
- 27) Burger, A., G.T. Fitchett,
J. Amer. chem. Soc. 75, 1359 (1953)
- 28) Cardwell, H.M.E.,
J. chem. Soc. (London) 1949, 715
- 29) Claisen, L.,
Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 2931 (1896)
- 30) Coatney, G.R., W.C. Cooper, N.B. Eddy, J. Greenberg,
Survey of Antimalarial Agents,
Public Health Monograph No. 9, Public Health Serv. Publ.
No. 193, U.S. Governm. Print. Off., Washington, 1953
- 31) Coffey, S., J.K. Thomson, F.J. Wilson,
J. chem. Soc. (London) 1936, 856
- 32) Collman, J.P., R.L. Marshall, W.L. Young, S.D. Goldby,
Inorg. Chem. 1, 704 (1962)
- 33) Collman, J.P., R.A. Moss, H. Maltz, C.C. Heindel,
J. Amer. chem. Soc. 83, 531 (1961)
- 34) Combes, A.,
Bull. soc. chim. (2), 49, 89 (1888)
- 35) Combes, A.,
Compt. rend. 106, 142 (1888)

- 36) Conrad, M., L. Limpach,
Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 944 (1887)
- 37) Cragoe, E.J., Ch.M. Robb, M.D. Bealor,
J. org. Chemistry 28, 552 (1953)
- 38) Curd, F.H.S.,
J. chem. Soc. (London) 1947, 1613
- 39) Decombe, J.,
Ann. chim. France 18, 117 (1932)
- 40) Dost, F.H.,
Grundlagen der Pharmakokinetik,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968
- 41) Drake, N.L., Y.T. Pratt,
J. Amer. chem. Soc. 73, 544 (1951)
- 42) Dunlop, A.P., F.N. Peters,
The Furans,
Amer. chem. Soc. Monograph Series,
Reinhold Publishing Corp., New York, 1953
- 43) Ehrhardt, G., H. Ruschig,
Arzneimittel, Bd. 5,
Verlag Chemie GmbH., Weinheim/Bergstr., 1972
- 44) Elderfield, R.C.,
Heterocyclic Compounds, Vol. 4,
John Wiley & Sons, Inc., New York, 1952
- 45) Elderfield, R.C., Mitarb.,
J. Amer. chem. Soc. a) 68, 1584 (1946);
b) 75, 1022 (1953); c) 77, 4816 (1955)
- 46) Elderfield, R.C., Mitarb.,
J. org. Chemistry 23, 1378 (1958)

- 47) Elslager, E.F.,
in: Fortschritte der Arzneimittelforsch. 13, 170 (1969)
- 48) Elslager, E.F., M.P. Hutt, L.M. Werbel,
J. Heterocycl. Chem. 6, 99 (1969)
- 49) Fieser, L.F., Mitarb.,
J. med. Chem. 10, 513 (1967)
- 50) Fink, E.,
Z. Tropenmed. Parasitol. 20, 420 (1969)
- 51) Fink, E., O. Dann,
Z. Tropenmed. Parasitol. 18, 466 (1967)
- 52) Fink, E., W. Kretschmar,
Z. Tropenmed. Parasitol. 21, 167 (1970)
- 53) Fink, E., P. Nickel, O. Dann,
Arzneimittelforsch. 20, 1775 (1970)
- 54) Fritsch, P.,
Ber. dtsh. chem. Ges. 26, 597 (1893)
- 55) Fujita, T., J. Iwasa, C. Hansch,
J. Amer. chem. Soc. 86, 5175 (1964)
- 56) Furst, A., R.C. Berlo, S. Hooton,
Chem. Reviews 65, 51 (1965)
- 57) Garnham, P.C.C.,
Malaria Parasites and other Haemosporidia,
Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1966
- 58) Gattermann, L., H. Wieland,
Die Praxis des organischen Chemikers,
Verlag W. de Gruyter & Co., Berlin, 1959
- 59) Gilles, H.M., F.W. Field,
Trop. Dis. Bull. 65, 213, 353 (1968)

- 60) Glickman, S.A., A.C. Cope,
J. Amer. chem. Soc. 67, 1017 (1945)
- 61) Gourley, D.R.H.,
in: A. Burger, Medicinal Chemistry, Bd. I,
Wiley-Interscience, New York - London - Sydney -
Toronto, 1970
- 62) Greenberg, J., D.J. Taylor, E.S. Josephson,
J. inf. Diseases 88, 163 (1951)
- 63) Hahn, F.E., R.L. O'Brien, J. Ciak, J.L. Allison, J.G. Olenick,
in: Research in Malaria, Supplement to Military Medicine,
131, 1071 (1966)
- 64) Halcron, B.E., W.O. Kermack,
J. chem. Soc. (London) 1945, 415
- 65) Hauser, C.R., G.A. Reynolds,
J. Amer. chem. Soc. 70, 2402 (1948)
- 66) Helwig, B.,
Moderne Arzneimittel,
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart,
1972
- 67) Hettche, H.,
Dissertation, Erlangen 1972
- 68) Hill, H.B., J. Torrey,
Am. chem. J. 22, 89 (1899)
- 69) Hölzel, W.-R.,
Dissertation, Erlangen 1971
- 70) Homewood, C.A., D.C. Warhurst, W. Peters, V.C. Baggaley,
Nature (London) 235, 50 (1972)
- 71) Horii, Z., T. Sakai, T. Inoi,
J. pharm. Soc. Japan 75, 1161 (1955)

- 72) Horner, L., U. Schwenk,
Liebigs Ann. Chem. 579, 204 (1953)
- 73) Houben - Weyl,
Methoden der organ. Chemie,
4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart
a) 5/3, 924 (1962); b) 5/4, 761 (1960);
c) 7/4, 23 (1968); d) 8, 508 (1952); e) 10/1, 463 (1971);
f, g) 11/1, 172, 341 (1957)
- 74) Huber, W.,
Titrationen in nichtwässrigen Lösungsmitteln,
Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt (Main), 1964
- 75) Hurd, C.W., J.D. Garrett, E.N. Osborne,
J. Amer. chem. Soc. 55, 1084 (1933)
- 76) Irvin, J.L., E.M. Irvin,
J. Amer. chem. Soc. 69, 1091 (1947); 72, 2743 (1950)
- 77) Irvin, J.L., E.M. Irvin,
J. biol. Chemistry 174, 577 (1948); 196, 651 (1952);
206, 39 (1954); 210, 45 (1954)
- 78) Irvin, J.L., E.M. Irvin, F.S. Parker,
Science (New York), 110, 426 (1950)
- 79) Kämmerer, H., L. Horner, H. Beck,
Chem. Ber. 91, 1376 (1958)
- 80) Kaslow, C.E., N.B. Sommer,
J. Amer. chem. Soc. 68, 644 (1946)
- 81) Kaslow, C.E., R.D. Stayner,
J. Amer. chem. Soc. 70, 3350 (1948)
- 82) Kaslow, C.E., V.V. Young,
J. Amer. chem. Soc. 72, 5325 (1950)

- 83) Katritzky, A.R., J.M. Lagowski,
Advances in Heterocyclic Chemistry 1, 312 (1954)
- 84) Katritzky, A.R., J.M. Lagowski,
Chemistry of the Heterocyclic N-oxides,
Academic Press, London - New York, 1971
- 85) Kauffmann, H., W. Kugel,
Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 2386 (1911)
- 86) Kikuth, W.,
Dtsch. med. Wschr. 58, 530 (1932); 61, 573 (1935);
79, 1401 (1954)
- 87) Kikuth, W., L. Mudrow,
Medizin und Chemie IV, 44,
Verlag Chemie, Berlin, 1942
- 88) Knorr, L.,
Liebigs Ann. Chem. 236, 69 (1886)
- 89) Knunjanz, J.L., Tschelinzew, Ossetrowa,
Z. obsc. chim. 7, 2852 (1937);
ref. C. 1939 II, 629
- 90) v. Kostanecki, St.,
Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 3114 (1888)
- 91) Krahler, S.E., A. Burger,
J. Amer. chem. Soc. 63, 2367 (1941)
- 92) Kuckert, O.,
Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 618 (1885)
- 93) Küster, F.W., A. Thiel, F. Fischbeck,
Logarithmische Rechentafeln für Chemiker, Pharmazeuten,
Mediziner und Physiker,
Walter de Gruyter & Co., Berlin, 1958

- 94) Kuhn, R., H.J. Haas,
Angew. Chem. 67, 785 (1955)
- 95) Kuhn, R., O. Westphal,
Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 1105 (1940)
- 96) Kuschmiers, R.,
in: G. Geiseler, Ausgewählte physikalische Methoden der
organischen Chemie II, Akademie Verlag, Berlin, 1963
- 97) Lamberton, J.A., J.R. Price,
Austral. J. Chem. 6, 173 (1953)
- 98) Lauer, W.M., G.W. Lones,
J. Amer. chem. Soc. 59, 232 (1937)
- 99) Leimu, R.,
Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 1050 (1937)
- 100) Limpach, L.,
Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 969 (1931)
- 101) Loudon, J.D., J. Ogg,
J. chem. Soc. (London) 1955, 739
- 102) Mallams, A.K., S.S. Israelstam,
J. org. Chemistry 29, 3548 (1964)
- 103) Mann, F.G., J.W.G. Porter,
J. chem. Soc. (London) 1947, 910
- 104) Manske, R.H.,
Chem. Reviews 30, 113 (1942)
- 105) Manson - Bahr, Ph. H.,
Manson's Tropical Diseases,
Cassell & Co. Ltd., London, 1964
- 106) Martius, C.,
Angew. Chem. 73, 597 (1961)

- 107) Maurin, M.,
Ann. chim. France 4, 301 (1935)
- 108) Mauss, H.,
in: Medizin und Chemie 4, 60,
Verlag Chemie GmbH, Berlin, 1942
- 109) Mauss, H., F. Mietzsch,
Klin. Wschr. 12, 1276 (1933)
- 110) Mc Chesney, E.W., W.F. Banks, D.J. Sullivan,
Toxicol. Appl. Pharmacol. 7, 627 (1965)
- 111) Meyer, H.,
Monatsh. 27, 1088 (1909)
- 112) Minisci, F., R. Galli,
Tetrahedron Letters 22, 1679 (1965)
- 113) Mistryukow, E.A.,
Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R. Otdel. Khim. Nauk.
1961, 1512;
ref. C.A. 56, 400 a (1962)
- 114) Mühlens, P.,
Naturwissenschaften 14, 1162 (1926)
- 115) Münch, U.,
Dissertation, Erlangen 1972
- 116) Nauck, E.G.,
Lehrbuch der Tropenkrankheiten,
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1962
- 117) Nickel, P.,
Habilitationsschrift, Erlangen 1969
- 118) Nickel, P.,
Unveröffentlichte Versuche

- 119) Nickel, P., E. Fink,
Arch. Pharmaz. 305, 442 (1972)
- 120) Nickel, P., E. Fink,
Vortrag vor der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft
in Marburg (Lahn) 4.-7.10.1972
- 121) Nickel, P., L. Schrimpl, E. Fink, O. Dann,
Liebigs Ann. Chem. 744, 119 (1971)
- 122) Ochiai, E.,
J. org. Chemistry 18, 534 (1953)
- 123) Ochiai, E., Mitarb.,
Chem. Pharm. Bull. (Tokio) 8, 126 (1960)
- 124) Organic Syntheses,
a) Coll. Vol. I, 276 ; b) 24, 28, 68 (1944) ; c) 26, 45
(1946) ; d) 27, 60 (1947) ; e) 32, 95 (1952) ; f) 33, 45
(1953) ; g) 40, 54 (1960)
- 125) Organikum,
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1967
- 126) Paulus, H.,
Dissertation, Erlangen 1972
- 127) Peters, W.,
Chemotherapy and Drug Resistance in Malaria,
Academic Press, London - New York, 1970
- 128) Pfitzinger, W.,
J. prakt. Chem. 33, 100 (1886) ; 56, 283 (1897)
- 129) Piekarski, G.,
Lehrbuch der Parasitologie,
Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1954

- 130) Pople, J.A., W.G. Schneider, H.J. Bernstein,
High Resolution Nuclear Magnetic Resonance,
Mc Graw Hill, 1959
- 131) Popp, F.D., P. Schuyler,
J. chem. Soc. (London) 1964, 522
- 132) Porter, Th.H., F.S. Skelton, K. Folkers,
J. Med. Chem. 14, 1029 (1971); 15, 34 (1972)
- 133) Powell, R.D.,
Clin. Pharmacol. Therap. 7, 48 (1966)
- 134) Pratt, M.G., S. Archer,
J. Amer. chem. Soc. 70, 4065 (1948)
- 135) Pratt, Y.T., N.L. Drake,
J. Amer. chem. Soc. 77, 37 (1955); 79, 5024 (1957);
82, 1155 (1960)
- 136) Preißinger, L.,
Dissertation, Erlangen 1970
- 137) Price, Ch.C., R.M. Roberts,
J. Amer. chem. Soc. 68, 1204 (1946)
- 138) Pryde, J., R.T. Williams,
J. chem. Soc. (London) 1933, 1627
- 139) Reitsema, R.H.,
Chem. Reviews 43, 43 (1948)
- 140) Riegel, B., Mitarb.,
J. Amer. chem. Soc. 68, 1229, 1264, 1284 (1946)
- 141) Roberts, E., E.E. Turner,
J. chem. Soc. (London) 1927, 1832

- 142) Rollo, J.M.,
in: L.S. Goodman, A. Gilman, The Pharmacological
Basis of Therapeutics,
MacMillan Company, New York, 1970
- 143) Russell, P.B.,
in: A. Burger, Medicinal Chemistry Bd.II,
Wiley-Interscience, New York - London - Sydney - Toronto,
1970
- 144) Russell, P.F., L.S. West, R.D. Manwell, G. Macdonald,
Practical Malariology,
Oxford University Press, New York - Toronto, 1963
- 145) Schenker, E.,
Angew. Chem. 73, 81 (1961)
- 146) Schlichtenmaier, H., L. Schörnig,
D.R.P. 615743, 20.1.1934;
ref. C. 1935 II, 3582
- 147) Schnitzer, R.J.,
in: International Review of Tropical Medicine 2, 239,
Academic Press, New York - London, 1963
- 148) Schnitzer, R.J., F. Hawking,
Experimental Chemotherapy Vol. I 12,
Academic Press, New York - London, 1967
- 149) Schönhöfer, F.,
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chemie 274, 1 (1942)
- 150) Schönhöfer, F., W. Schulemann,
Dtsch. Bundespat. 1.186.861 vom 7.10.1965,
Franz. Pat. M 2433, ref. C.A. 61, 13290 h (1964)
Belg. Pat. 614.245, ref. C.A. 58, 3405 f (1963)

- 151) Schrimpl, L.,
Dissertation, Erlangen 1968
- 152) Schulemann, W.,
Proc. Roy. Soc. Med. 25, 897 (1932)
- 153) Schulemann, W., F. Schönhöfer, A. Wingler,
Klin. Wschr. 11, 381 (1932)
- 154) Seidel, H.-R.,
Dissertation, Erlangen 1973 (im Druck)
- 155) Shiho, D.,
J. chem. Soc. (Japan) 65, 135 (1944);
ref. C.A. 41, 3799 i (1947)
- 156) Solodushenkov, S.N., V.N. Erikhov,
USSR 137.929, 13.6.1960;
ref. C.A. 56, 8637 h (1962)
- 157) Stahl, E.,
Dünnschichtchromatographie, ein Laboratoriumshandbuch,
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1967
- 158) Staskun, B.,
J. org. Chemistry 29, 1153 (1964)
- 159) Staskun, B., S.S. Israelstam,
J. org. Chemistry 26, 3191 (1961)
- 160) Steuding, W.,
Unveröffentlichte Versuche
- 161) Sucker, H.,
A.P.V. Informationsdienst 17, 52 (1971)
- 162) Thompson, P.E.,
Annual Review of Pharmacology 7, 77 (1967)

- 163) Topchiev, K.S., M.B. Braude,
C.R. Acad. Sci. URSS 52, 593 (1946);
ref. C.A. 41, 5130 f (1947)
- 164) Wallace, P.,
Brit. Med. Bull. 28, 28 (1972);
ref. C.A. 76, 135 424 f (1972)
- 165) Weber, K.H., A. Bauer,
Liebigs Ann. Chem. 763, 66 (1972)
- 166) WHO Chronicle 24, 395 (1970)
- 167) Will, W., W. Pukall,
Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 1119 (1887)
- 168) Williams, R.T.,
Federation Proc. 26, 1029 (1967)
- 169) Winterfeld, K.,
Praktikum der organisch-präparativen pharmazeutischen
Chemie, Verlag Th. Steinkopff, Dresden u. Leipzig, 1965
- 170) Wiselogle, F.,
A Survey of Antimalarial Drugs 1941 - 1945,
J.W. Edwards, Ann Arbor, Mich., 1946
- 171) Wohl, A., R. Maag,
Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 3280 (1910)
- 172) Young, M.D., C.M. Johnson,
Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 21, 13 (1972)
- 173) Ziegler, E., Th. Kappe, R. Salvador,
Monatsh. 94, 453, 935, 941, 698, 736 (1963)
- 174) Zimmermann, R.,
Dissertation, Erlangen 1971

LEBENS LAUF

7. 8. 1944 Geboren in Oberwüstegiersdorf/Krs. Waldenburg (Schlesien)
als Sohn des Berufssoldaten Erwin Wolff (gefallen Juni 1944)
und der Masseuse und med. Bademeisterin Lotte Wolff,
geb. Kassner.
- 1950 - 1954 Besuch der Volksschule in Weißenstadt
- 1954 - 1963 Besuch der Oberrealschule in Wunsiedel
15. 7. 1963 Abitur an der Oberrealschule in Wunsiedel
- Okt. 1963 - Apothekerpraktikant in der Stadtkrankenhaus-Apotheke in
Sept. 1964 Hof/Saale bei Herrn Pharmazierat G. Körber
- Okt. 1964 - Apothekerpraktikant in der Stadt-Apotheke in Weißenstadt
Sept. 1965 bei Herrn Apotheker und Dipl.-Chemiker Dr. H. Bentler
und Frau Apotheker L. Bentler
- Sept. 1965 Pharmazeutische Vorprüfung in Bayreuth
- Nov. 1965 - Studium der Pharmazie an der Universität Erlangen-Nürnberg
März 1969
13. 3. 1969 Pharmazeutische Staatsprüfung
- April - Sept. Kandidat in der Marien-Apotheke in Hof bei Herrn
1969 Apotheker O. Rauh
- Ab 1. 11. 1969 Wissenschaftliche Hilfskraft bei Herrn Prof. Dr. O. Dann
am Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-
Nürnberg und Doktorand bei Herrn Universitäts-Dozent
Dr. P. Nickel
11. 5. 1970 Approbation als Apotheker
- Ab 1. 3. 1971 Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle
-

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
